

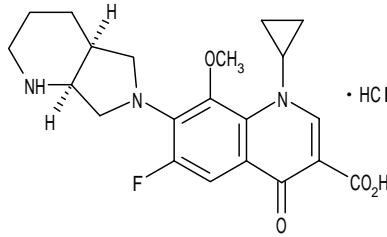
審査報告書

平成 17 年 8 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] アベロックス錠 400mg
[一般名] 塩酸モキシフロキサシン
[申請者名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 9 月 30 日
[剤型・含量] 1 錠中にモキシフロキサシン 400mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$

分子量 : 437.89

化学名 :

(日本名) 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 7 - [(4aS, 7aS) - オクタヒドロ
ピロロ[3,4 - b]ピリジン - 6 - イル] - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロキノリン - 3 - カ
ルボン酸 一塩酸塩

(英 名) 1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydropyrrolo[3,4-b]pyridine
-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 17 年 8 月 10 日作成

- [販 売 名] アベロックス錠 400mg
[一 般 名] 塩酸モキシフロキサシン
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 9 月 30 日
[審査結果] (1) ブドウ球菌属や肺炎球菌に優れた抗菌力を有し、市中肺炎等に対する効果が期待できる経口ニューキノロン系抗菌薬と考える。
(2) QT 延長作用やアナフィラキシー関連副作用が報告されていることから、本剤の使用に際しては、医療従事者及び患者への十分な情報提供が必要である。
(3) 安全性については、市販後に十分な監視が必要であり、綿密な市販後調査を実施する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] 適応菌種
モキシフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）
適応症
表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎
[用法・用量] 通常、成人にはモキシフロキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。

審査報告(1)

平成 15 年 10 月 10 日

1. 申請品目

- [販売名] アベロックス錠 400mg
[一般名] 塩酸モキシフロキサシン
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 9 月 30 日(輸入承認申請)
[剤型・含量] 1 錠中にモキシフロキサシン 400mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果] ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、クラミジア・ニューモニエ、肺炎マイコプラズマのうち本剤感受性菌による下記感染症
- ・ 表在性皮膚感染症(急性表在性毛包炎、伝染性膿痂疹、尋常性膿瘡)、深在性皮膚感染症(蜂巣炎、丹毒、せつ、せつ腫症、よう、尋常性毛瘡、化膿性爪囲炎、ひょう疽)、慢性膿皮症(感染性粉瘤、皮下膿瘍)、皮膚二次感染(浅在性熱傷、術創、外傷)
 - ・ 急性上気道感染症群(扁桃炎、咽頭炎、咽喉頭炎、急性気管支炎等)、慢性呼吸器疾患の二次感染(慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、気管支喘息等)、市中肺炎
 - ・ 急性副鼻腔炎
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはモキシフロキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸モキシフロキサシン(以下、本薬)はニューキノロン系経口抗菌薬である。ニューキノロン系抗菌薬は、本邦において各種細菌感染症治療の第一選択薬として汎用されているが、黄色ブドウ球菌や他のグラム陽性菌及び緑膿菌の耐性化、薬物相互作用によるテオフィリンの代謝抑制、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣の誘発、光線過敏症、幼若犬にみられる関節毒性など、近年ニューキノロン系抗菌薬についての問題点がいくつか指摘されている。ドイツ・バイエル社は、これらの問題点を克服し得る新規のニューキノロン系抗菌薬の開発を目指し、キノリン骨格を母核とし、7位の置換基としてピロロピリジンを有し、8位にメトキシ基が導入された本薬を開発した。

本薬は、広範な抗菌スペクトルを有し、非定型菌である肺炎マイコプラズマ、クラミジア・ニューモニエ及びレジオネラ・ニューモフィラを含む呼吸器感染症の原因菌を網羅しているとされている。

海外においては、19■■年■■月よりドイツ及び米国にて第 相臨床試験を実施された後、米国及

び欧州諸国において市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪、単純性皮膚及び皮膚組織感染症、急性副鼻腔炎及び急性単純性尿路感染症を対象とした第 相臨床試験及び市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪、単純性皮膚及び皮膚組織感染症、急性副鼻腔炎、複雑性尿路感染症及び単純性骨盤内炎症性疾患に対する第 相臨床試験が実施された。これらの臨床試験成績に基づき、市中肺炎、慢性気管支炎の二次感染、単純性皮膚及び皮膚組織感染症、急性副鼻腔炎を適応疾患、1回 400mg1日1回投与を用法・用量として本薬の申請が行われ、1999年6月21日にドイツ、同年12月10日に米国にて承認され、2002年6月の時点で世界78カ国において承認されている。なお、本薬は、その抗菌力及び薬物動態特性等により主適応を呼吸器感染症並びに単純性皮膚及び皮膚組織感染症に絞るという戦略から、尿路感染症及び単純性骨盤内炎症性疾患に対する申請を行っていない。

一方、本邦においては、平成 年(19 年) 月より第 相臨床試験が実施された。その後、外国臨床データの受入れを前提に、第 相臨床試験を実施せず、平成 年(20 年) 月より市中肺炎を対象としたブリッジング試験並びに呼吸器感染症及び皮膚科領域感染症を対象とした一般臨床試験が第 相臨床試験として実施されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

原薬である塩酸モキシフロキサシンは、キノリン骨格を母核とし、7位の置換基としてピロロピリジン()を有し、8位にメトキシ基を導入した化合物であり、 から合成されたトリフルオロキノロンカルボン酸と、() を光学分割して得られた オクタヒドロピロロピリジン(中間体)を反応させた後、8位のフッ素をメトキシ基に置換することにより得られる。化学構造は元素分析、紫外可視吸収スペクトル(UV/VIS)、赤外吸収スペクトル(IR)、核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトル、X線結晶解析により支持されている。

物理的・化学的性質として、性状、溶解度、水溶液のpH、旋光度、分配係数、解離定数、結晶多形、熱分析、類縁物質(中間体及び副生成物、光学異性体)、残留溶媒、強制分解生成物について検討がなされている。本薬は淡黄色の結晶性の粉末で、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。分子中のオクタヒドロピロロピリジン環に不斉炭素原子が2個含まれているため光学活性を有する。原薬は と の であるが、その が原薬及び製剤の品質に影響を及ぼすことはないと言われている。実生産スケールで製造された原薬における合成工程由来の中間体及び副生成物の混在量はいずれも0.1%以下であり、パイロット及び実生産スケールで製造された原薬におけるエナンチオマー(体)の混在量はいずれも0.1%以下であった。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験(IR、塩化物)、旋光度、純度試験(硫酸塩、残留溶媒、類縁物質)、水分、強熱残分及び含量(定量法;液体クロマトグラフ法(HPLC法))が設定されていた。製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験(薄層クロマトグラフ法)、純度試験(類縁物質)、水分、質量偏差試験、溶出試験及び含量(定量法;HPLC法)が設定されていた。標準品の規格及び試験方法として、性状、確認試験(IR、¹H-NMR)、類縁物質、水分及び含量(定量法;滴定法)が設定されていた。

なお、申請製剤は1錠中モキシフロキサシンとして400mgを含有する長円形の淡灰赤色のフィ

ルムコート錠であるが、臨床試験の開始から申請製剤に至るまでに2回の処方変更（**■**の省略とそれに伴う**■**の変更、**■**の変更）が行われていることから、ヒトを用いた生物学的同等性試験が実施され、それぞれ生物学的に同等であることが確認されている（へ項参照）。また、臨床試験には50mg錠及び200mg錠も用いられていたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成12年2月14日医薬審発第67号）に従い生物学的同等性試験が実施され、AUCの信頼区間は生物学的同等性の許容域にあったことが示されている。一方、 C_{max} の信頼区間は許容域を越えていたが、 C_{max} の点推定が許容域にあったことから、申請者は生物薬剤学的特性を勘案して同等と判断している（へ項参照）。

結晶多形について

結晶多形として**■**と**■**が存在し、その**■**は一定ではないが、その違いが原薬及び製剤の品質に影響を及ぼすことはないとされていることから、医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、**■**の**■**について、**■**の**■**を検出する方法とその検出感度について、**■**の**■**の違いが溶出性やBAに与える影響について説明するよう求めた。申請者は、**■**の理論水分量は**■**%であり、実生産スケールで製造した6ロットの水分の実測値は**■**%であったことから、原薬の大部分は**■**として存在し、**■**の混在量は**■**%以下と推定される。**■**、**■**とも融解、吸熱及び発熱ピーク以外の顕著な吸熱ピークが認められないため、結晶多形の**■**を熱分析により検出することは不可能である。また、**■**及び**■**のIRは類似しており、それぞれの結晶形において指標となる吸収が認められないため、IRから検出することも困難である。なお、IRを参照スペクトル法で実施しているが、すべてのロット（これらはほぼ一定の水分量を示し、**■**%以上が**■**として存在していると推定されている）において**■**と同様のスペクトルが得られており、確認試験は適切に設定されていると考える。**■**及び**■**を0.1mol/L塩酸（900mL）に溶解したところ、溶解速度に差は認められなかったこと等から、結晶多形の**■**の違いが溶出性やBAに影響を与えることはないと回答した。

エナンチオマー純度の規定について

原薬のエナンチオマー純度を規定するために、キャピラリー電気泳動法（CE法）、キラルカラムを用いたHPLC法等、種々の試験方法が検討されたが、CE法では一部の類縁物質のピークが重なり十分な特異性が得られなかったこと、キラルカラムHPLC法では全く分離できなかったこと、原薬の光学活性は**■**中間体由来しており、**■**中間体から原薬を合成する過程で2個のキラル中心は反転しないこと、ガスクロマトグラフ法により**■**中間体とそのエナンチオマーを特異的に分離することが可能であることから、エナンチオマー純度は**■**中間体で管理することとし、原薬の規格及び試験方法としては旋光度が規定されている。審査センターは、CE法及びキラルカラムHPLC法による分析データを示すとともに、他の方法も含め原薬のエナンチオマー純度を規定することが可能か検討するよう求めたところ、申請者は「原薬のエナンチオマー純度**■**%を保証する試験方法としては、**■**中間体で管理していく方法が最も適切な方法であると判断した」と回答している。原薬でエナンチオマー純度を規定することが不可能な場合には、旋光度のみでエナンチオマー純度を規定することは不十分であり、申請者が「**■**中間体で管理していく」と説明しているものの規格には設定されていないことから、審査センターは**■**

中間体のエナンチオマー純度を申請書上でも規定する必要があると考える。

また、**■**体と**■**体の抗菌活性の違いについて説明を求めたところ、**■**体、**■**体及びラセミ体の *in vitro* 抗菌活性に差は認められず、ラットに **■**体またはラセミ体を投与したところ、**■**体はラセミ体と同等以上の生存率の改善を示したが、これは **■**体がラセミ体よりも血清中及び組織中濃度が高かったためであるとの回答がなされた。

規格及び試験方法について

審査センターは、原薬の旋光度及び残留溶媒、並びに標準品の類縁物質の総量について、実測値を踏まえ規格値を改める必要がないか検討するよう求めた。これに対し、申請者は、実測値をもとに検討したところ、いずれも規格値は適切であると考えたと回答している。

審査センターは、類縁物質の試験条件（HPLC 法）が原薬と製剤とで異なっていることから、その理由を説明するよう求めた。申請者は、原薬の類縁物質の試験条件は合成過程で混在する可能性がある副生成物及び分解物を短時間で検出できるようグラジエント法を採用しているが、製剤の試験条件は（多少分析時間が長くなっても）容易で堅牢なアイソクラテック法を採用していると回答した。また、これらはそれぞれの目的に合致した方法であり、分析法バリデーションにより各試験条件が適切であることを確認していると回答し、審査センターはこれを了承した。

生物学的同等性試験について

審査センターは、50mg 錠と 400mg 錠との生物学的同等性試験において、 C_{max} の信頼区間が生物学的同等性の許容域を越えているにもかかわらず、点推定が許容域にあることを理由に同等であるとしていることから、その妥当性を説明するよう求めた。これに対し、申請者は、点推定が許容域にあることのみを理由に同等性を判断したわけではなく、 C_{max} の信頼区間が許容域を越えており、吸収速度に若干の違いが示唆されるものの、AUC については一致しており、両製剤の薬物動態に著しい差はないと考えられること、50mg 錠と 400mg 錠の各成分の配合割合は同一であり、各錠剤の単位表面積当たりのフィルム量も同じになるように設計されていること、両製剤は同等の溶出挙動を示すことが確認されていることから、両製剤は生物学的に同等と判断して差し支えないと考えたと回答した。

八．安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験（25 /60%RH/気密容器（内面ポリアミド・外面ポリエチレンの 2 層袋）/36 カ月）、加速試験（40 /75%RH/気密容器（内面ポリアミド・外面ポリエチレンの 2 層袋）/12 カ月）及び苛酷試験（温度：60 /気密容器（褐色ガラス瓶）/6 カ月、湿度：40 /75%RH/気密容器（褐色ガラス瓶）/6 カ月、光：キセノンライト（15 万 lx）/石英セル（内径 2mm）/24 時間（360 万 lx・hr））が実施された。苛酷試験の結果、原薬は温度及び湿度に対して安定であり、光に対しては着色が認められたものの類縁物質及び含量にほとんど変化は認められなかった。また、長期保存試験及び加速試験において試験開始時から変化は認められなかった。以上より、リテスト期間は 36 カ月とされ、審査センターはこれを了承した。

製剤については、長期保存試験（25 /60%RH/気密容器（ポリプロピレン製 PTP 包装）/24 カ月）、加速試験（40 /75%RH/気密容器（ポリプロピレン製 PTP 包装）/9 カ月）及び苛酷試験（温度：60 /6 週間あるいは 50 /3 カ月/いずれも気密容器（褐色ガラス瓶）湿度：40 /75%RH あ

るいは 30 /60%RH/いずれも気密容器(褐色ガラス瓶)/6 カ月、光：キセノンライト(約 3 万 lx) /シャーレ/40 時間(120 万 lx·hr)) が実施された。苛酷試験の結果、製剤は温度及び光に対して安定であり、湿度に対しては水分の増加が認められたものの、他の試験項目にほとんど変化は認められなかった。長期保存試験及び加速試験において、水分の増加が認められたが、■%(規格の範囲内)でほぼ平衡に達し、その他の試験項目について変化は認められなかった。申請者は「新有効成分含有医薬品の安定性試験ガイドライン」(平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 565 号)に基づき、長期保存試験の成績(各ロットの 24 カ月までの含量)を外挿したところ、36 カ月以上、規格内の含量が保持されることが裏付けられたことから、有効期間を 36 カ月としている。なお、長期保存試験は継続中である(36 カ月迄実施予定)。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

(1) 単回投与毒性

マウス及びラットの経口及び静脈内投与並びにサルの経口投与により検討された。主な毒性症状として自発運動低下、強直性間代性痙攣、眼瞼下垂等が認められ、LD₅₀ 値及び概略の致死量は、それぞれ経口投与においてはマウス雄で約 435 及び 125 ~ 500mg/kg、マウス雌で 758mg/kg 及び 500mg/kg、ラット雄雌で約 1320mg/kg 及び 500 ~ 2000mg/kg、静脈内投与においてはマウス雄で約 105mg/kg 及び 63 ~ 100mg/kg、マウス雌で 130mg/kg 及び 100 ~ 125mg/kg、ラット雄で約 112mg/kg 及び 100mg/kg、ラット雌で 146mg/kg 及び 100 ~ 160mg/kg であり、サルの概略の致死量は 1335mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性

ラット及びサルの 4 週間、13 週間及び 6 カ月間反復経口投与並びにイヌの 4 週間及び 13 週間反復経口投与により検討された。

ラット 4 週間投与試験(20、100、500mg/kg/日)では、100mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量及び摂水量増加、肝薬物代謝酵素活性低下並びに軟便が認められたが、軟便及び摂水量増加については、本薬の抗菌作用による腸内細菌叢への影響及びその補償作用によるものと考えられた。体重増加抑制は軽度であったことから無毒性量を明らかにする目的及び週齢による毒性の違いを検討するため、追加試験(20、100mg/kg/日)が実施された。その結果、100mg/kg/日投与群で認められた体重増加抑制は偶発所見であると考えられ、週齢による違いも認められなかった。無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

サル 4 週間投与試験(10、50、250/150mg/kg/日)では、250mg/kg/日投与において 6 例中 3 例に死亡及び切迫屠殺並びに 2 例に消瘦が認められたことから投与 23 日より 150mg/kg/日に減量した。250/150mg/kg/日投与で、嘔吐、流涎、反応遅延、協調運動異常、横臥位、痙攣、体重及び摂餌量減少、ヘマトクリット値減少、プロトロンビン時間延長、血小板数減少、GOT、GPT 及び GLDH 上昇、心拍数減少、肝細胞空胞化及び単細胞壊死並びに骨髓細胞数減少及び充血等が認められた。無毒性量は 50mg/kg/日と判断された。本試験の中及び高用量間の毒性を検討する目的で追加試験(100、150mg/kg/日)が実施され、100mg/kg/日以上で嘔吐、流涎、摂餌量減少、心拍数減少、150mg/kg/日で体重減少、消瘦、部分トロンボプラスチン時間の延長等が認められた。さらに、150mg/kg/日により回復性試験が実施され、4 週間休薬によりいずれの変化も回復が認められた。

イヌ 4 週間投与試験（10、30、90mg/kg/日）では、10mg/kg/日以上で前肢手根間関節の屈曲が、30mg/kg/日以上でキノロン系抗菌薬に特徴的な関節軟骨の変化が、90mg/kg/日で死亡、活動性低下、消瘦、反射消失、GPT 及び GLDH 活性上昇、水晶体被膜下皮質空胞化、肝薬物代謝酵素活性亢進、QT 間隔延長傾向、骨端板多巣性変化等が認められた。無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断された。

ラット 13 週間投与試験（20、100、500、750mg/kg/日）では、500mg/kg/日以上で流涎、立毛、体重増加抑制、血小板減少、GPT、GOT 及び LDH 活性上昇、肝薬物代謝酵素活性低下、750mg/kg/日でヘモグロビン量及びヘマトクリット値減少、脾臓重量減少、脾臓造血巣増加、腸間膜リンパ節内組織球増加、骨髄脂肪細胞減少が認められた。無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。750mg/kg/日により回復性試験が実施され、4 週間休薬期間終了後においても GPT、GOT 及び LDH 活性上昇並びに大腿骨骨髄脂肪細胞減少が認められたが、500 及び 750mg/kg/日による 13 又は 23 週間休薬期間による回復性試験において回復性が認められた。

サル 13 週間投与試験（15、45、135mg/kg/日）では、135mg/kg/日で嘔吐、流涎、痙攣運動、横臥位、活動性低下、閉眼、消瘦、GLDH 活性上昇等が認められた。無毒性量は 45mg/kg/日と判断された。

イヌ 13 週間投与試験（60mg/kg/日）は、死亡及び重篤な障害がみられない最大耐量における毒性を検討するため実施され、流涎、甲状腺関連パラメータ上昇、肝薬物代謝酵素活性亢進、甲状腺重量増加、濾胞上皮肥大及びコロイド空胞化増加、関節軟骨の変化が認められたが、肝毒性を示唆する所見は認められず、肝臓に対する無毒性量は 60mg/kg/日以上と判断された。

ラット 6 カ月間投与試験（20、100、500mg/kg/日）では、100mg/kg/日以上で GPT、GOT 及び ALP 活性上昇、肝薬物代謝酵素活性低下、500mg/kg/日で流涎、体重増加抑制、血漿中 LDH 活性及び総ビリルビン上昇、肝細胞変性及び単細胞壊死並びに甲状腺濾胞上皮肥大及びコロイド変性の増加等が認められた。なお、甲状腺の変化については、甲状腺ホルモン代謝亢進及び合成阻害ともに関与しないことが確認され、機序は不明であった。無毒性量は雄で 20mg/kg/日、雌で 100mg/kg/日と判断された。

サル 6 カ月間投与試験（15、45、135mg/kg/日）では、45mg/kg/日以上で GPT 及び GLDH 活性上昇が、135mg/kg/日で死亡、嘔吐、流涎、横臥位、痙攣、呼吸促進、消瘦、体重増加抑制、摂餌量減少、GOT 活性及び総ビリルビン上昇、拡張期血圧低下、心拍数減少、肝重量増加及び小葉周辺性肝細胞細胞質内グリコーゲン封入体等が認められた。無毒性量は 15mg/kg/日と判断された。

（3）生殖発生毒性

生殖発生毒性はラット及びサルを用いて検討された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（20、100、500mg/kg/日）では、雄親動物において 100mg/kg/日以上で糞食、黒色便、体重増加抑制及び摂餌量減少、500mg/kg/日投与群で流涎、体重減少、肝重量減少及び精子奇形率増加が認められ、雌親動物では 500mg/kg/日投与群で糞食、流涎、体重減少及び発情回数減少が認められた。初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は親動物の一般毒性に対して 20mg/kg/日、生殖能に対して 100mg/kg/日、初期胚発生に対して 500mg/kg/日と判断された。

ラット胚・胎児発生に関する試験（20、100、500mg/kg/日）では、母動物において 100mg/kg/日以上で摂餌量減少、500mg/kg/日で体重増加抑制が認められた。胎児において 500mg/kg/日で

体重低値、異常骨化及び未骨化の増加が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 20mg/kg/日、生殖能に対して 500mg/kg/日、胚・胎児に対して 100mg/kg/日と判断された。

サル胚・胎児発生に関する試験（10、30、100mg/kg/日）では、母動物において 30mg/kg/日以上で流産、嘔吐、軟便及び下痢が認められた。胎児において 30mg/kg/日以上の流産した母動物の子宮内に死亡胎児が、100mg/kg/日で体重及び臓器重量減少傾向並びに体長短縮が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児に対して 10mg/kg/日と判断された。

ラット出生前及び出生後の発達並びに母体機能に関する試験（20、100、500mg/kg/日）では母動物において 100mg/kg/日以上で糞食、流涎及び摂餌量減少、500mg/kg/日で死亡、体重増加抑制、胃腸管赤色化、妊娠期間延長、胚・胎児死亡数増加が認められた。F₁ 出生児では 500mg/kg/日で出生時及び生後 4 日の生存率低下、出生時体重低下、運動活性亢進が認められた。いずれの投与群においても F₂ 出生児への影響は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 20mg/kg/日、生殖能に対して 100mg/kg/日、出生児（F₁）の出生前及び出生後の発生に対して 100mg/kg/日、出生児（F₁）の生殖能を含む遅発的影響に対して 500mg/kg/日と判断された。

（４）遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、V79 細胞株を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、V79 細胞株及び CHO 細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた優性致死試験が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験の TA102 株及び V79 細胞を用いた染色体異常試験において陽性の結果が得られ、他の試験の結果は陰性であった。なお、TA102 株はキノロン系抗菌薬において DNA 修復が誘発される変異株であることが知られており、類薬においても陽性結果が報告されている。また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、キノロン系抗菌薬はその作用機序から高濃度で哺乳動物細胞のトポイソメラーゼを阻害することから、陽性結果がみられる傾向にあることが知られている。これらのことから、本薬で認められた遺伝毒性は他のキノロン系抗菌薬でも認められるものであり、ヒトの血漿中濃度（400mg/日 7 日間反復経口投与による日本人の結果：へ項参照）に基づけば、染色体異常誘発性が認められなかった濃度は *in vitro* で約 25 倍、*in vivo* で少なくとも 6.5 倍であり、臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

（５）がん原性

ラットを用いた二段階発がん試験により検討された。肝臓、腎臓、肺、膀胱、胃、血液リンパ網内系及び乳腺に対してイニシエーション及びプロモーション作用を示さず、本試験においてがん原性を示唆する所見は得られなかった。

（６）依存性

反復投与毒性試験及び一般薬理試験において、依存性を示唆する所見は認められなかったことから実施していない。

（７）抗原性

モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー反応（ASA）、同種受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）及び受身赤血球凝集反応（PHA）並びにマウス及びラットを用いた PCA 反応により検討され、抗原性は認められなかった。

（８）中枢神経系毒性

サルを用いた脳波検査（150mg/kg/日、4 週間投与）では、波増加、及び 1 波減少が認められ、投与前にスパイク複合波が観察され、痙攣閾値が低いと推察される動物に痙攣が認め

られた。

(9) 光毒性、光感作性及び光遺伝性

マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験では、100 μ g/mL (最高用量) まで光毒性は認められなかった。モルモットを用いた光毒性試験では、436mg/kg 単回投与で陰性であり、7日間反復投与で 261mg/kg/日以上で耳翼皮膚に紅斑が認められたが、背部皮膚では 436mg/kg/日まで影響は認められず、光毒性は極めて軽度と判断された。ヘアレスマウスを用いた光毒性試験では、300mg/kg 単回投与及び 100mg/kg/日 7日間反復投与で光毒性は認められなかった。

光感作性は、ラット光リンパ節測定法 (UV-LNA) により検討され、光感作性及び光毒性を示唆する所見は認められなかった。

光遺伝毒性は DNA 酸化損傷試験及び DNA 一本鎖切断試験、V79 細胞を用いた光遺伝子突然変異試験により検討され、光遺伝毒性は認められなかった。

(10) 関節・腱毒性

幼若イヌ 4週間投与試験 (10、30、90mg/kg/日) では、30mg/kg/日以上で関節軟骨の変化が認められ、90mg/kg/日で死亡、手根及び足根関節屈曲、骨端板の多巣性軟骨変化の発生頻度及び程度の増加、骨髄細胞減少等が認められ、無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

(11) 眼毒性

イヌ 4週間投与試験において白内障誘発の可能性が示唆されたことから、本試験の動物から摘出した水晶体を用いて、浸透圧バランス、炭水化物代謝及び蛋白合成の影響並びにエネルギー供給障害について検討したところ、障害は認められなかった。

イヌを用いた眼毒性試験 (30、60、90mg/kg/日、2週間投与) では、60mg/kg/日以上で網膜電位図 (ERG) における a 及び b 波の電位及び頂点潜時減少並びに網膜杆状体錐状体細胞壊死等が認められ、無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。

(12) 肝毒性

ラット、イヌ及びヒトの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 肝細胞毒性試験により他のニューキノロン系抗菌薬 (シプロフロキサシン、ガチフロキサシン、グレパフロキサシン及びトロバフロキサシン) と肝毒性を比較した。本薬は 100 μ g/mL (最高用量) において肝細胞への影響は認められなかったが、シプロフロキサシン及びガチフロキサシンはラットの肝酵素の上昇が、トロバフロキサシン及びグレパフロキサシンはラット、イヌ及びヒトの肝酵素の上昇及び細胞生存率の低下が認められ、本薬の肝毒性は、シプロフロキサシン及びガチフロキサシンと同等若しくはわずかに弱く、トロバフロキサシン及びグレパフロキサシンよりも弱いことが示唆された。

<審査センターにおける審査の概略>

イヌの反復投与毒性試験及び眼毒性試験において水晶体及び網膜の変化が認められていることから、本薬の眼毒性の発生機序及びヒトにおける発現の可能性について説明を求めた。

申請者は、これらの発生機序については明確でないものの、水晶体の変化は水晶体上皮 線維細胞腫脹の初期段階を示す病変と考えられ、白内障との関連性が疑われることから、水晶体における浸透圧バランス、炭水化物代謝、蛋白質代謝及びエネルギー供給障害について確認したが、白内障誘発性を示唆する所見は得られなかった。また、網膜の変化は類薬のシノキサシン、ナリジクス酸等においても認められると回答した。ヒトの発現の可能性については、眼毒性はイヌのみで認められ、眼構造がイヌよりもヒトに類似するサルでは認められていないこと、臨床設定用

量と眼毒性の無毒性量における血漿中濃度（AUC）の比較では約3倍の安全域があること、国内外臨床試験において白内障の発現は報告されておらず、眼に関連する副作用は低頻度であることから、臨床において眼への影響が問題となる可能性は低いと考えると回答した。

審査センターは、臨床試験及び海外市販後副作用報告において低頻度であっても眼の障害が報告されていること、ドイツの添付文書において、視力の低下又は目に異常が認められた場合は眼科医の診療を受けさせることが記載されていることを踏まえ、添付文書において毒性試験で眼毒性が認められたことを記載し注意喚起を行うよう求めた。また、イヌ13週間及びラット6カ月間投与試験において認められた甲状腺の影響については発生機序が不明であり、サル、胚・胎児発生試験において認められた流産については本薬投与との関連性が否定できないことから、これらの所見が認められたことについても同様に対応するよう求め、申請者はこれを了承した。

審査センターは、サル4週間及び6カ月投与試験において認められた骨髄漿液性萎縮が全身状態の悪化による所見とされているが、骨髄毒性の可能性はないのか説明を求めた。

申請者は、試験に用いたアカゲザルでは、この変化は自然発生的に生ずることが観察されており、ヒトでは持続的衰弱、慢性消耗性疾患、飢餓、神経性食欲不振症及び悪性腫瘍等の場合に観察されており、造血組織の量的減少はないとされている。本所見の病理組織像は脂肪細胞の萎縮が観察され、本薬投与による全身状態悪化による二次的影響と考えられた。なお、4週間投与試験において認められた骨髄細胞の減少は本薬の骨髄毒性を示唆するものであるが、6カ月投与試験では骨髄毒性は認められず、血漿中薬物濃度に基づけば4.4倍の安全域があり、国内臨床試験における白血球減少等の発現率は類薬と同程度であり本薬の骨髄毒性は特に問題となるものではないと考えると回答した。審査センターは、本所見は全身状態悪化に起因する可能性が示唆されるものの、本所見の認められた用量において赤血球、血小板等の減少が認められており骨髄毒性との関連性も否定できないと考え、安全域は十分に得られていないと考える。

審査センターは、サル及びイヌ4週間経口投与試験において、死亡が認められた投与量及び無毒性量における薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC）は、ヒトの臨床設定用量と比較して安全域が狭いことから、本薬の臨床使用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、静脈内投与した場合、経口投与で死亡した動物と同程度の血中濃度を示した動物では中枢神経系作用は認められたが死亡及び消瘦等は認められなかったことも踏まえ、これらの試験の死因は本薬の高用量投与により腸内細菌叢の影響が生じたことによる栄養障害等の可能性が推測され、投与量に基づけば臨床設定用量をはるかに上回ることを説明した。またイヌの関節毒性を除くこれらの試験の最小毒性用量において流涎、嘔吐並びに心臓、肝臓及び水晶体への影響が認められるが、類薬においても安全域は狭い傾向にあり、またこれらの所見の発現に対しても類薬と比較して本薬の安全性が特に問題となるものではないと回答した。

審査センターは、本薬はキノロン系抗菌薬で認められる肝毒性、関節毒性、心毒性、眼毒性、骨髄毒性、中枢神経毒性等並びに甲状腺機能亢進の発現が懸念され、安全域は狭いことから、臨床使用にあたってはこれらの副作用の発現に注意する必要があると考える。

ホ．薬理作用に関する資料

本申請において、薬理に関する資料として53報の試験報告が提出されている。

1. 効力を裏付ける試験

in vitro 試験

本剤は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌、嫌気性菌及び非定形菌（クラミジア）標準株に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。

国内臨床分離株に対する本剤の MIC 分布 (MIC₉₀) は、*S.aureus* (MSSA) 0.025 ~ 0.78 (0.2) µg/mL、*S.aureus* (MRSA) 0.025 ~ 50 (6.25) µg/mL、*S.epidermidis* (0.025 ~ 3.13 (0.39) µg/mL、*S.pyogenes* 0.1 ~ 0.78 (0.2) µg/mL、*S.pneumoniae* (PSSP) 0.1 ~ 0.78 (0.39) µg/mL、*S.pneumoniae* (PRSP) 0.1 ~ 0.39 (0.39) µg/mL、*E.coli* 0.025 ~ 0.78 (0.1) µg/mL、*K.pneumoniae* 0.025 ~ 1.56 (0.1) µg/mL、*E.cloacae* 0.012 ~ 0.78 (0.05) µg/mL、*E.aerogenes* 0.025 ~ 0.2 (0.2) µg/mL、*P.mirabilis* 0.05 ~ 25 (0.39) µg/mL、*P.vulgaris* 0.05 ~ 0.78 (0.39) µg/mL、*H.influenzae* 0.006 ~ 0.012 (0.012) µg/mL、*P.anaerobicus* 0.125 ~ 8 (0.25) µg/mL、*P.asaccharolyticus* 0.125 ~ 16 (0.25) µg/mL、*P.magnus* 0.03 ~ 32 (8) µg/mL、*P.micros* 0.125 ~ 2 (0.25) µg/mL、*P.acnes* 0.06 ~ 0.25 (0.25) µg/mL、*M.pneumoniae* 0.035 ~ 0.26 (0.13) µg/mL、*C.pneumoniae* 0.03 ~ 0.12 (0.06) µg/mL、*L.pneumophila* 0.012 ~ 0.025 (0.025) µg/mL であり、国内外の臨床分離株において本剤に対する感受性に大きな差は認められなかった。

ニューキノロン系薬との抗菌力の比較結果から、本剤の抗菌活性は、スパルフロキサシン (SPFX) 及びトスフロキサシン (TFLX) とほぼ同等でありレボフロキサシン (LVFX) 及びシプロフロキサシン (CPFX) より強かった。また、呼吸器感染症の主な起炎菌 *S.pneumoniae*、*M.catarrhalis* 及び *H.influenzae* に対しては、クラリスロマイシン (CAM) より強いものであった。

本剤の MBC に関する検討の結果、MIC の 2 倍以内の濃度であり、MIC 濃度で殺菌作用を示すことが確認された。

増殖曲線に及ぼす影響を検討した結果、本剤の作用は濃度依存的であることが示された。

また、本剤の Postantibiotic effect (PAE) について、1 MIC、4MIC、10MIC の 3 濃度における検討が標準株 (各菌種を 3 種類) について実施された。*S.aureus* に対する PAE は 1MIC で 0.9 ~ 1.8hr、4MIC で 1.4 ~ 2.7hr、10MIC で 2.1 ~ 3.3hr、*S.pneumoniae* については、1MIC で 0.3 ~ 1.2hr、4MIC で 1.2 ~ 2.2hr、10MIC で 2.0 ~ 2.9hr であった。*E.coli* に対する PAE は、1MIC で 0.4 ~ 1.1hr、4MIC で 0.7 ~ 2.2hr、10MIC で 0.3 ~ 3.2hr、*H.influenzae* については 1MIC で 0.0 ~ 0.7hr、4MIC で 1.2 ~ 3.1hr、10MIC で 1.4 ~ 3.1hr であり、*E.coli* については PAE がほとんど認められない株も存在した。

実験的感染症に対する試験

菌液を腹腔内投与して作成したマウス全身性感染症モデルに対する本薬の効果について CPFX、SPFX との比較検討がされた。グラム陽性菌である *S.aureus*、*S.pyogenes* 全身性感染症モデルに対し、本薬経口投与は、CPFX、SPFX より低用量から生存率の改善が見られ、*S.aureus* に対しては 20mg/kg、*S.pyogenes* に対し 80mg/kg で 100%の生存効果が認められた。グラム陰性菌である *E.coli*、*K.pneumoniae* 全身性感染症モデルに対しても本薬経口投与により生存率の改善が認められたが、その効果は CPFX、SPFX より劣っており、各々 1mg/kg、2.5mg/kg の経口投与

により 100%の生存率が得られた。

菌液を腹腔内投与して作成したマウス全身性感染症モデルに対し、感染 2 時間後に本薬または他のニューキノロン系薬を投与し、プロビット法による ED₅₀ 値の検討が行われた。本薬の投与により、生存率の改善が認められ、その ED₅₀ 値は 0.0137 ~ 1.72mg/匹 (0.761 ~ 95.6mg/kg) であった。本薬の ED₅₀ 値は SPFX とほぼ同程度であり、CPFX、LVFX の 2 ~ 12 倍効果を示した。

S.pneumoniae、*H.influenzae* を気管支内接種したラット実験的呼吸器モデルに対し、感染 1 及び 4 時間後に本薬または他のニューキノロン系薬を経口投与し、感染 24 時間後の肺内生菌数について測定を行った。本薬 50mg/kg の投与により *S.pneumoniae* の肺内生菌数は約 1/100 に減少し、SPFX では、1/10,000 まで減少し、CPFX ではほとんど変化が認められなかった。また、*H.influenzae* に対しては、本薬 10mg/kg の投与により肺内生菌数は、ほぼ陰性化した。

実験的 *S.aureus* ポーチ内感染モデルに、感染後、本薬または他のニューキノロン系薬を 1 日 1 回 3 日間経口投与した際の、4 日目のポーチ内生菌数について検討がなされた。本薬の経口投与により、用量依存的にポーチ内生菌数は減少し、80mg/kg 投与時には 1/1000 まで減少した。SPFX においては、80mg/kg 投与まで生菌数の減少は認められなかった。

シクロホスファミド投与により、白血球数を減少させたマウスの大腿筋に菌液を接種した大腿菌感染モデルに対する本薬の効果が検討された。本薬経口投与により、用量依存的に大腿筋内生菌数の減少が認められ、80mg/kg 投与時には約 1/1000 まで減少した。これは、SPFX とほぼ同程度の減少であり、CPFX 投与により生菌数の減少は認められなかった。

本薬の作用機序は、病原微生物の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ を阻害することによるものであり、グラム陰性菌では DNA ジャイレース、グラム陽性菌では DNA トポイソメラーゼ が一次的標的部位であるとされた。

自然耐性菌出現頻度を検討する目的で、各菌種に対し、4MIC の本薬に一夜曝露した際に出現した自然耐性菌のコロニー数について測定がなされた。本薬の自然耐性菌出現頻度は $<1.45 \times 10^{-9}$ ~ 2.2×10^{-6} であった。本薬の自然耐性菌出現頻度は、対照に用いられた CPFX と比較し、*S.aureus*、*E.coli* においては同程度、*S.pneumoniae* においては 170 倍以上という結果が得られた。

本薬に対する耐性獲得を検討する目的で、液体培地希釈法により発育のみられた最高濃度の 1/2 濃度を 1/20 希釈した液で 7 回反復培養が行われた。その結果、*S.aureus* に対する MIC は 8 倍に上昇し、*S.pneumoniae* では 100 倍に上昇したが、CPFX は *S.aureus* に対し MIC が 100 ~ 10,000 倍、*S.pneumoniae* に対しては 1000 倍に上昇していることから、これよりは低かったとされている。

本薬の細胞内移行性を検討する目的で、ヒト多形核好中球 (PMN) 及びヒト上皮由来培養細胞 (McCoy 細胞) に本薬を添加、培養した後に、細胞内外の本薬濃度を測定した。PMN、McCoy 細胞各々における本薬の細胞内 / 細胞外濃度比は 10.9 ± 1.0 、 8.7 ± 1.0 (n=5) であり、細胞内移行性が良好であることが示された。

本薬の代謝物である硫酸抱合体 (M-1) の抗菌活性について検討した結果、各菌種に対する MIC は 1 ~ >128µg/mL であり、本薬より 16 倍以上高値であることが示された。

2 . 一般薬理試験

一般症状及び行動、中枢神経系、体性神経系に及ぼす影響

ラットへの本薬 100mg/kg 経口投与により、一過性の鎮静作用、立ち上がり減少、軽度な筋弛緩作用が認められた。マウスへの本薬 100mg/kg 経口投与により、ペンチレンテトラゾール痙攣の抑制が認められた。

呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔イヌへ本薬を十二指腸内投与した際、10mg/kg 以上の投与量により一過性の心拍数増加が、100mg/kg で血圧上昇、軽度アシドーシス及び血漿中カリウムの上昇が認められた。

麻酔サルへ本薬を十二指腸内投与した際、31.5mg/kg 以上の投与量により血圧低下が、100mg/kg で心拍数及び血流量減少が認められた。

ラットに本薬 100mg/kg を投与した際、トリグリセリド低下（絶食時）が、また糖負荷下において、軽度な血糖上昇が認められている。

自律神経系・平滑筋に対する影響を調べるため、モルモット摘出回腸を用いて検討したところ、本薬は 10 μ g/mL まで影響を及ぼさなかった。

また、ラットへの本薬経口投与により、100mg/kg までの用量においては、消化器系、水及び電解質、血液凝固系並びに血小板凝集に影響は認められなかった。

痙攣誘発作用について

本薬と非ステロイド系抗炎症剤との相互作用について、*in vivo* 及び *in vitro* の検討がなされた。

マウスに対し、イブプロフェン 120mg/kg またはフェンブフェン 120mg/kg 経口投与 1 時間後に本薬 300mg/kg を経口投与した際には、痙攣誘発作用は認められなかったが、ジクロフェナク 75mg/kg 併用時には 1 例で痙攣が認められ、死亡している。

また、本薬 2.5 ~ 20 μ g / 匹単独脳室内投与またはフェンブフェンの活性代謝物であるピフェニル酢酸 5nM 併用脳室内投与による検討において、痙攣誘発作用は認められなかった。

マウス脳シナプス標本を用いた GABA 受容体結合能の検討において、本薬の GABA 受容体結合阻害作用 IC₅₀ は 10⁻³M であり、CPFX、エノキサシン (ENX) に比べ、弱いことが示された。また、この作用はピフェニル酢酸の併用により増強されなかったとされている。

心機能に及ぼす影響

麻酔サル、麻酔イヌを用い、*in vivo* での QT 延長に及ぼす影響が検討された。

麻酔サルに本薬 100mg/kg を十二指腸内投与した際に QT 及び QTc 延長は認められなかった。

麻酔イヌを用いた検討においては、十二指腸内投与時には 100mg/kg、急速静脈内投与時には 30mg/kg で QT 延長が認められている。本薬の点滴静脈内投与時 (30mg/kg) には QT 延長は認められていないが、投与速度を速めることにより QTc 延長が認められ、2mg/kg/min では、正常値を逸脱した QTc 延長が認められている。これらの検討より、本剤は麻酔イヌに対して QT または QTc 延長作用を示し、その変化は最高血漿中薬物濃度に関連していることが示唆された。本検討における本薬の QTc 延長無作用量は、点滴静脈内投与時 30mg/kg (投与速度 0.5mg/kg/min) でその際の C_{max} は 24.3 μ g/mL であった。これは、日本人健康成人男子に本薬 400mg 単回経口投与した際の C_{max} 4.13 μ g/mL の 5.9 倍であったとされている。

麻酔イヌにおいて、QT 延長効果が認められたことから、各種要因が本薬の QT 延長効果に及ぼ

す影響について検討が行われている。

低カリウム血症には QTc 延長作用に影響がみられなかったが、ソタロールとの併用では QTc 延長の相加的増加がみられた。麻酔イヌに本薬を漸増過量投与した際、累積投与量 200 μ g/mL 以上において心房興奮障害、心室性不整脈、Torsades de pointes が認められた。また、麻酔ウサギを用いたメトキサミン誘発不整脈モデルにおいて、本薬 120mg/kg (投与速度 2mg/kg/min) の点滴静脈内投与により QTc 延長が認められた。心室性期外収縮が 6 例中 1 例に認められた。比較薬として用いられた SPFX では、QTc 延長が認められ、6 例中心室性期外収縮が 3 例、心室性頻脈が 4 例、Torsades de pointes が 2 例に認められている。

本薬による QT 延長作用の機序は、HERG チャネル遮断に伴う I_{Kr} 抑制作用により、心筋再分極過程における活動電位持続時間の延長によるものと推察されている。

審査センターは、耐性獲得能試験において 7 回の反復試験しか行われていないが、これで十分とした根拠を申請者に尋ねた。

これに対し申請者より、7 回の反復試験であったが、比較対照とした CPFIX との間で耐性獲得能に明らかな差があることが確認できたと考えている、と回答した。審査センターは CPFIX との間に差があるという内容は了承したが、本剤に対する耐性獲得能試験としては十分ではないと考えている。

審査センターは、本剤の効能・効果として「表在性皮膚感染症」が挙げられているが、皮膚組織への本剤の移行は最大で 1.0 μ g/mL であり、ブドウ球菌を含めた多くの菌の MIC を下回っていることから、表在性皮膚感染症を本剤の効能・効果とする妥当性について、申請者に尋ねた。

これに対し申請者より、丹毒患者を対象として本剤 400mg を単回経口投与し、同様にマイクロダイアリシス法を用いて感染組織における皮下間質液中濃度を検討した成績では、 C_{max} は 1.78 μ g/mL と、非感染組織での 0.68 μ g/mL に比し約 2.6 倍高い濃度が示されている。さらに、本剤は細胞内移行性に非常に優れている (細胞内 / 細胞外濃度比 : 8.7 ~ 10.9 倍) ことから、実際の感染組織では表皮ブドウ球菌及びペプトストレプトコッカス・マグヌスの MIC₉₀ を上回る薬物濃度が上回るものと推察され、本剤は皮膚科領域感染症に対しても期待すべき臨床効果が得られると考えられる、と回答された。

審査センターは、細胞内移行性が優れていることは、細胞内寄生菌による感染症に対しては考慮すべき点であると考えるが、ブドウ球菌など細胞外に存在する菌への有効性を考える場合に引用される根拠としては適切とは言い難いと考える。

また、本薬の血糖値に及ぼす影響について、糖負荷下において、ラットに本薬 100mg/kg を投与した検討において、軽度の血糖値上昇が認められているが、申請者は、これは一過性であり、偶発的な所見であるとしている。しかし、ニューキノロン系抗菌薬において、血糖値異常は周知の副作用であり、本剤においても血糖値に影響を及ぼす可能性は否定できないと審査センターは考える。

麻酔イヌで QT 延長作用が濃度依存的に発現することが確認されている。申請者は、麻酔イヌにおける無作用量は日本人健康成人男子に 400mg 経口投与した際の C_{max} の 5.9 倍であることを

述べているが、イヌにおける無作用量とヒトの C_{max} が 10 倍と変わらないこと、イヌとヒトで中枢移行性が異なる可能性があること、本邦で申請された本薬は 400mg 錠のみであり、用量調整が困難であり、腎機能などの諸因子により血中濃度上昇が危惧されることなどから、十分な注意が必要であると審査センターは考える。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

動物における本薬の体内動態については、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いた試験結果が提出されている。

吸収

雄性ラット及び雌性サルに ^{14}C -モキシフロキサシンを単回経口投与したときの T_{max} は 0.5h 及び 3.63h であり、ラットの $T_{1/2}$ は 2.1h (投与後 0.5 ~ 8h) 及び 17.0h (投与後 10 ~ 48h) 並びにサルの $T_{1/2}$ は 10.3h (投与後 10-31h) 及び 194h (投与後 72 ~ 168h) であった。単回静脈内投与での $T_{1/2}$ はラットで 1.56h (投与後 0.5 ~ 8h)、サルで 10.2h (投与後 10.25 ~ 31.25h) 及び 160h (投与後 48.25 ~ 168.25h) であった。

雄性ラットに本薬 9.18 mg/kg を静脈内投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、 $T_{1/2}$ は 1.21h (投与後 4 ~ 8 h)、本薬のクリアランス (CL) は 2.55 L/h/kg 及び定常状態の分布容積 (V_{ss}) は 3.63 L/kg であった。経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、 T_{max} が 0.083h (投与後 5 分)、 $T_{1/2}$ は 1.25h (投与後 3 ~ 8 h) であり、静脈内投与時の AUC から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティは 77.8% であった。また、結腸内投与での絶対的バイオアベイラビリティは 53.4% であることから、本薬の大部分が消化管下部から吸収されることが示唆された。

雄性マウスに本薬 9.18 mg/kg を静脈内投与後の血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは、 $T_{1/2}$ は 0.929h (投与後 1.5 ~ 4 h)、CL は 4.21 L/h/kg、 V_{ss} は 3.70 L/kg であった。経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、 T_{max} が 0.25h、 $T_{1/2}$ は 1.28h (投与後 4 ~ 8 h) であり、AUC から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティは 77.5% であった。

雌性サル及び雌性イヌに本薬 2.75 mg/kg を 15 分かけて持続静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態学的パラメータは、 $T_{1/2}$ は 6.81 (投与後 10.25 ~ 31.25h) 及び 8.64h (投与後 0.5 ~ 31.25h)、CL は 0.691 及び 0.222 L/h/kg、 V_{ss} は 4.865 及び 2.74 L/kg であった。また、本薬 9.18 mg/kg の単回経口投与では、血漿中未変化体濃度は、 T_{max} は 4.0 及び 1.59h、 $T_{1/2}$ は 7.24 (投与後 24 ~ 31h) 及び 9.01 (投与後 10 ~ 31h)、AUC は 6.95 及び 37.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、経口投与時のバイオアベイラビリティは 52.4 及び 90.7% と算出された。

雄性ラットに ^{14}C -モキシフロキサシン 4.59 mg/kg を 8 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 8 日目ともに投与 24 時間後のトラフ値は定量限界未満であり、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 2.64 及び 2.22 h (ともに投与後 1.5 ~ 8h) であった。また、投与 1 日目及び 8 日目の AUC はそれぞれ 1.43 及び 1.52 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と差はなく、本薬及び代謝物の蓄積はほとんどないことが示唆された。

性差

本薬を雌雄のラット、マウス及びサルに経口投与又は静脈内投与した際の薬物動態学的パラメータの検討から、ラットにおいて性差が認められ、静脈内投与時の AUC は雄及び雌で 3.60 及び 1.93 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CL は 2.55 及び 4.77 L/h/kg であった。また、経口投与時の AUC は雄及び雌で 2.80

及び0.472 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、絶対的バイオアベイラビリティは77.8 及び24.5%であった。本薬はラットにおいてスルホトランスフェラーゼにより代謝を受けることが認められ、一般的にラットではスルホトランスフェラーゼ活性が雄性動物より雌性動物で高く、代謝クリアランスに差が生じる結果、薬物の体内動態に性差が認められたと考えられる。

マウス及びサルに性差は認められなかった。

摂餌の影響

本薬9.18 mg/kg を雄性ラットに絶食下又は摂餌下で単回経口投与したとき、摂餌時における T_{max} (1.00h) は絶食時 (0.083h) より約12 倍延長し、 C_{max} も摂餌時 (0.787 $\mu\text{g/mL}$) は絶食時 (2.86 $\mu\text{g/mL}$) に比し約1/4 に低下したが、AUC は摂餌時 (2.81 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と絶食時 (2.80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) に差は認めなかった。

線形性

ラットにおいて0.918~9.18mg/kgの用量範囲で、サルにおいて2.75~27.5mg/kgの用量範囲で本薬の体内動態は線形であることが示唆された。

分布

1) 臓器・組織内放射能濃度

雄性ラット (Wistar 系) に ^{14}C -モキシフロキサシン4.6 mg/kg を単回経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度は、腎臓、肝臓、顎下腺、脾臓、大腿骨、副腎、骨髄及び前立腺の順で高く、いずれも投与0.5時間後に最高濃度に達した。各臓器・組織での最高放射能濃度は、血球、精巣、脳、眼球及び硝子体を除きいずれも血漿中濃度より高く、それらのT/P (組織内放射能濃度の血漿中濃度に対する比) 値は、1.37~5.49 であった。投与後168 時間において、脾臓、肝臓、腎臓、精巣、大腿骨、肺、皮膚及び大動脈でのみ放射能が検出されたが、いずれも最高濃度の0.04~1.1% にまで低下していた。

雄性の有色ラット (FB30 系) を用いた検討から、皮膚 (メラニン含有) 及び眼球壁では投与後21 日及び140 日目においても放射能が検出され、消失半減期は皮膚 (メラニン含有) で7.77 日、眼球壁では85.5日であった。

2) 全身オートラジオグラフィ

雄性の白色ラット (Wistar 系) に ^{14}C -モキシフロキサシン5 mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラムでは、投与1 時間後に消化管内容物、胆管、軟骨、切歯周囲、肝臓、脾臓及び腎臓に高い放射能を認め、投与24時間後にはほとんどの組織において放射能は消失したが、切歯周囲及び消化管内容物で高レベルの放射能が、また軟骨、甲状腺、大動脈壁及び骨髄において低レベルの放射能が認められ、投与7 日後においても切歯周囲及び甲状腺に極めて低い放射能の残留を認めた。反復経口投与においても同様の分布を示した。

雄性の有色ラット (FB30 系) に ^{14}C -モキシフロキサシン5 mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラムでは、投与24時間後にはメラニン含有組織である眼球壁及び髄膜に高い放射能が認められ、投与7 日後においてもメラニン含有組織に放射能の残存が認められたことから、本薬のメラニン親和性が高いことが示唆された。

胎盤・胎児への移行

妊娠18日目のラットに ^{14}C -モキシフロキサシン5 mg/kg を経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度の検討では、母動物ならびに胎児における放射能濃度は、いずれの臓器及び組織においても投与後2時間に最高濃度に達し、母動物から胎児への放射能の移行は速やかであることが示唆された。胎児への放射能移行量は、最大（投与後2時間）で投与放射能の0.06%であり、胎児における脳内放射能は血漿中放射能とほぼ同等であった。

妊娠17日目のラットに ^{14}C -モキシフロキサシン5 mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラムでは、投与2時間後の母動物では、消化管内容物、胆管、尿（膀胱又は腎乳頭）、小腸粘膜、切歯周囲に最も高い放射能が認められ、胎児における放射能はほぼ全身に広く分布し、特に胎児の脳における放射能は母動物の脳での放射能レベルより高く、母動物及び胎児の血漿中濃度とほぼ同等であった。

肺組織内未変化体濃度

雄性ラットに本薬4.6 mg/kg を単回経口投与したときの肺組織移行性の検討において、肺組織内未変化体及び血漿中未変化体の薬物動態パラメータを比較した結果、 C_{\max} （2.32 $\mu\text{g/g}$ 及び0.773 $\mu\text{g/mL}$ ）並びにAUC（4.97 $\mu\text{g/g}$ 及び1.49 $\mu\text{g/mL}$ ）であり、肺への高い移行性が示された。

雄性マウスに本薬、スパルフロキサシン又はレボフロキサシン各50 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の肺組織内未変化体濃度は血漿中未変化体濃度よりも高く、 C_{\max} （18.8 $\mu\text{g/g}$ 及び4.42 $\mu\text{g/mL}$ ）並びにAUC₀₋₆（35.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ 及び7.65 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）であった。AUC₀₋₆及びT/P（組織内AUC値の血漿中AUC値に対する比）値は本薬で35.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ 及び4.61、レボフロキサシンで25.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ 及び2.02並びにスパルフロキサシンで19.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ 及び3.98であった。

蛋白結合

雄性ラット及び雌性サルを用いた*in vivo*試験で、ラットに本薬4.6 mg/kg を経口投与したときの蛋白結合率は投与後30分から8時間までで31.3～35.4%であり、サルに本薬9.18 mg/kg を経口投与した時は、投与後30分から8時間までで30.9～31.8%、投与24時間後で49.1%であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿に約0.1～10 $\mu\text{g/mL}$ の ^{14}C -モキシフロキサシンを添加した*in vitro*試験で、各動物種の血漿蛋白結合率は28.0～44.2%、ヒトでは44.5～53.8%であった。なお、動物種差及び性差は認められなかった。

^{14}C -モキシフロキサシンのヒト単離血漿蛋白（アルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白、 α_2 - μ -又は γ -グロブリン、 β_2 -リポ蛋白）に対する結合性を検討した結果、本薬は主にアルブミン、 α_2 - μ -及び γ -グロブリンと結合することが示唆された。

血球移行性

雄性ラット、雌性サル、ヒト男性及びヒト女性の血球 - 血漿間分配比（PE/P）は、いずれの動物種でも1.08～1.25であり本薬の血球への移行性が示唆され、また、濃度依存的な変動は認めなかった。

代謝

雄性ラット及び雌性サルにおける単回経口投与後の尿、糞及び胆汁、並びにラット、サル及びヒト肝細胞とのインキュベーション混合物から本薬の代謝物を同定したところ、硫酸抱合体 (M-1:ラット、サル及びヒト)、グルクロン酸抱合体 (M-2:ラット、サル及びヒト)、硫酸抱合・グルクロン酸抱合体 (M-3:ラット)、水酸化体 (M-4:サル)、オキソ体 (M-5:ラット及びサル)、オキソ体のグルクロン酸抱合体 (M-6:ラット及びサル)、オキソ体の水酸化体 (M-7:サル)、グリコール酸抱合体 (M-8:サル) 及びオキソ体のグリコール酸抱合体 (M-9:サル) が代謝物として認められた。

ラット及びサルにおける代謝物は主に硫酸抱合体 (M-1) 及びグルクロン酸抱合体 (M-2) であり、ヒト肝細胞では硫酸抱合体 (M-1) 及びグルクロン酸抱合体 (M-2) のみが生成されたことから、いずれの動物種においても主要代謝経路は2級アミンの硫酸抱合又はカルボキシル基のグルクロン酸抱合化であることが示唆された。また、ラット、サル及びヒト体内において、本薬の光学活性部位に異性化はみられなかった。

血漿中代謝物組成は、雄性ラット及び雌性サルでは主に未変化体が存在し、ラットにおいては放射能濃度の約85%以上、サルにおいては約71~79%を占め、血漿中の主代謝物のグルクロン酸抱合体 (M-2) は、血漿中放射能の約15% (ラット) 及び約22% (サル) であった。ヒトにおける血漿中の主代謝物はM-2 であり、未変化体濃度の約1/3~1/4 であり、その他にM-1 が認められた。なお、硫酸抱合体 (M-1) の標準株に対するMICは1~>128µg/mLで抗菌活性は本薬に比べ低く、グルクロン酸抱合体 (M-2) は加水分解されやすく、抗菌活性に関する検討は行われていない。

尿中主代謝物は、ラット及びサルではグルクロン酸抱合体 (M-2) であり投与量の約2%及び約3%認められた。雌性ラット胆汁中の主代謝物は硫酸抱合体 (M-1) で投与量の約75%であり、次いでグルクロン酸抱合体 (M-2) 及び硫酸抱合・グルクロン酸抱合体 (M-3) が投与量の約2~3%であった。また、雄性ラットにおける硫酸抱合体 (M-1) は投与量の約36%であり、雌より低く性差が認められた。サル糞中では硫酸抱合体 (M-1) が投与量の約32%と最も多く認められ、次いでオキソ体 (M-5) が約18%認められた。

ヒトにおける尿中の主代謝物はグルクロン酸抱合体 (M-2) (投与量の約14%) であり、未変化体及び硫酸抱合体 (M-1) はそれぞれ投与量の約19%及び約3%であった。代謝物は尿細管分泌により尿中排泄されるものと考えられる。また、ヒトにおける糞中の未変化体及び硫酸抱合体 (M-1) は、それぞれ投与量の約25%及び35%であり、グルクロン酸抱合体 (M-2) は認められなかった。

ラット、サル及びヒトより採取した単離肝細胞を用いた検討では、いずれにおいても未変化体の硫酸抱合体 (M-1) が主に生成し、次いでグルクロン酸抱合体 (M-2) が認められた。

ヒト肝CYP 発現系ミクロソームを用いて、各CYP 分子種の活性に対する本薬及び胆汁中主代謝物硫酸抱合体 (M-1) の影響を検討した結果、いずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

排泄

雄性ラットに¹⁴C-モキシフロキサシン4.59 mg/kg を単回経口投与したとき、投与168 時間後までに投与量の14.9%が尿中に、86.8%が糞中に排泄された。雌性ラットでは投与量の5.14%が尿中に、92.6%が糞中に排泄され、雌性ラットのA_{e_{ur}}は雄より約3 倍低かった。雌性サルではラッ

トと同様に主排泄経路は糞中であり、投与168 時間後までに投与量の19.9%が尿中に、62.0%が糞中に排泄された。

雄性ラットに¹⁴C-モキシフロキサシン4.59 mg/kg/日を1日1回、8 日間反復経口投与したとき、8 回反復投与後の総排泄率は初回投与後とほぼ同等であり、本薬の消化管吸収量や排泄経路は反復投与により影響を受けないことが示唆された。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに¹⁴C-モキシフロキサシン4.59 mg/kg を単回十二指腸内投与または静脈内投与したとき、十二指腸内投与48 時間後までに投与量の5.7%が尿中に、29.0%が糞中に、60.9%が胆汁中に排泄され、糞中排泄の大部分は胆汁に由来することが明らかとなった。雌性ラットでは投与量の4.90%が尿中に、20.6%が糞中に、80.5%が胆汁中に排泄された。また、静脈内投与では投与24 時間後までに投与量の9.8%が尿中に、18.1%が糞中に、67.6%が胆汁中に排泄されたことから、投与量の約18%が消化管から直接分泌されることが示唆された。消化管吸収率は約85%と推定された。

雄性ラットを用いた検討より、投与量の約3.3%とわずかであるが腸肝循環により再吸収を受けることが示唆された。

哺育中の雌性ラットに¹⁴C-モキシフロキサシン4.6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与8時間後まで血漿中放射能濃度の約1/3～3/4 に相当する放射能が乳汁中に認められ、そのAUC は血漿の約46%であった。なお、投与1時間又は2時間後における乳汁中放射能の約30%は未変化体であった。

ヒトにおける体内動態

1) 日本人における成績

健康成人男子に本薬100mg、200mg、400 mg及び600 mg を単回経口投与したとき、100～600 mgの投与量においてAUC 及びC_{max} と投与量に比例関係が認められ、線形であると考えられた。400mg投与群の薬物動態パラメータはC_{max} =4.13µg/mL、T_{max} =1.75h、AUC=51.51µg·h/mL、T_{1/2}=13.9h及び尿中排泄率(A e_{ur}) =21.5%であった。

健康成人男子に本薬400mgを1回1錠1日1回7日間反復経口投与したときの薬物動態学的パラメータは投与1日目(C_{max} =4.06µg/mL、AUC =32.35µg·h/mL)及び7日目(C_{max} =4.08µg/mL、AUC =46.67µg·h/mL)で、血漿中未変化体濃度推移は投与1日目のデータからのシミュレーション結果とよく一致した。未変化体の定常状態における24 時間A e_{ur}は平均で23.6%であった。

単回投与時の唾液中未変化体濃度は用量依存的に増加し、投与後1～4 時間で血漿中未変化体濃度の約58～97%に達した。反復投与時の唾液中未変化体濃度は、7日目の定常状態において血漿中未変化体濃度の59～92%であった。

日本人健康成人男子に本薬200 mg を1 週間の休薬期間において食後及び空腹時に単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータ(C_{max} 及びAUC)は、空腹時(2.37µg/mL、22.33µg·h/mL)及び食後(2.07µg/mL、21.90µg·h/mL)で大きな変動はなかった。A e_{ur}は空腹時投与で平均17.5%、食後投与で平均18.6%であり、差はなかった。

2) 絶対的バイオアベイラビリティ

日本人健康成人男子に本薬400 mg を非盲検クロスオーバー法により空腹時経口投与及び1 時間点滴静注したとき、絶対的バイオアベイラビリティは平均で87.1%であった。また、本試験と

ほぼ同じ条件で実施した国外試験における本薬の絶対的バイオアベイラビリティは86.2%であった。

3) 外国人における成績

白人健康成人男子に本薬50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 及び800 mg を単回経口投与したとき、50～800 mg の投与量においてAUC及び C_{max} と投与量に比例関係が認められ、ほぼ線形であると考えられた。400mg投与群の薬物動態パラメータは $C_{max}=2.50\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}=1.50\text{h}$ 、 $AUC=26.9\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $T_{1/2}=13.1\text{h}$ 及び $Ae_{ur}=20.1\%$ であった。

健康成人男子に本薬を空腹時投与したときの薬物動態パラメータと、アメリカンブレイクファーストまたは高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したときの薬物動態パラメータに大きな差はなかった。

反復経口投与については5 試験が検討され、2 試験は健康成人男子を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検法によるクロスオーバー試験で、100 mg、200 mgを1日2回及び400mgを1日1回それぞれ5 日間反復投与する試験、別の3 試験は群間比較試験であり、400 mg を1日1回10日間及び14 日間並びに600 mgを 1日1回10日間反復投与する試験であるが、いずれの試験においても本薬の薬物動態は反復投与による大きな変動は認められず、蓄積性もないものと考えられた。

4) 日本人と外国人との薬物動態の比較

単回投与

健康成人男子に本薬400 mg を空腹時単回経口投与した10 試験(日本人:2 試験28例、ドイツ人:8 試験102例)については、試験方法に大きな差異がなく、 T_{max} 付近(投与後0.5～4 h)の採血時間がほぼ等しく、 C_{max} の3 半減期分の1にあたる濃度まで測定されており、最終消失相に該当する投与12 時間後以降に少なくとも4 点以上の採血ポイントがあることから、当該試験成績を用いて比較を行った。

薬物動態パラメータ(AUC 及び C_{max}) は日本人($45.5\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $4.32\mu\text{g/mL}$)はドイツ人($32.2\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $2.78\mu\text{g/mL}$)と比較してそれぞれ1.41 倍及び1.55倍であったが、投与量及び体重で標準化した AUC_{norm} 及び $C_{max, norm}$ では日本人($6.92\text{kg}\cdot\text{h/L}$ 及び 0.66kg/L)とドイツ人($6.54\text{kg}\cdot\text{h/L}$ 及び 0.56kg/L)のそれぞれ1.06 倍及び1.18 倍と差は小さくなり、また、ドイツ人被験者の範囲から著しく逸脱した数値を示す日本人被験者もみられなかった。 T_{max} 及び $T_{1/2}$ は日本人(1.03h及び11.9h)及びドイツ人(1.29h及び13.3h)で著しい違いは認められなかった。また、投与後96 時間目までの未変化体の累積尿中排泄率は日本人で24.1%、ドイツ人で19.3～23.6%でほぼ同様であった。

反復投与

健康成人に本薬 400mg1 日 1 回 5～14 日反復経口投与投与した 4 試験(試験 No.0137:日本(アジア)人男性 6 例、試験 No.0104:白人男性 7 例、試験 No.0110:白人男性 5 例、白人女性 3 例、黒人男性 1 例及び太平洋諸島出身男性 1 例、試験 No.10029:白人男性 8 例)の成績を用いて比較を行った。

定常状態における薬物動態学的パラメータ(AUC 及び C_{max})は、試験No.0137(日本) $46.67\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $4.08\mu\text{g/mL}$ 、試験No.0104(ドイツ) ($33.89\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $3.24\mu\text{g/mL}$)、試験No.0110

(米国) (47.97 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び4.52 $\mu\text{g/mL}$) 及び試験No.10029 (ドイツ) (35.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び3.33 $\mu\text{g/mL}$) で、日本人はドイツ人に比べ高値であったが、米国人と差はなかった。いずれの試験においても T_{max} (1.07~1.44h) 及び $T_{1/2}$ (10.3~15.1h) は、ほぼ同様の値を示した。また、体重当たりの投与量で標準化した AUC_{norm} 及び $C_{\text{max, norm}}$ は、試験No.0137(日本) (7.37 $\text{kg}\cdot\text{h/L}$ 及び0.64 kg/L)、試験No.0104 (ドイツ) (6.00 $\text{kg}\cdot\text{h/L}$ 及び0.57 kg/L)、試験No.0110 (米国) (8.98 $\text{kg}\cdot\text{h/L}$ 及び0.85 kg/L) 及び試験No.10029 (ドイツ) (7.15 $\text{kg}\cdot\text{h/L}$ 及び0.67 kg/L) で、各パラメータの差は小さくなる傾向が見られたことから、体格の違いに基づく差であることが示唆された。

これら試験における平均体重は、試験No.0137(日本)63.9kg、試験No.0104(ドイツ)71.0kg、試験No.0110 (米国) 76.1kg及び試験No.10029 (ドイツ) 80.9kgと差がみられ、各被験者の AUC 及び C_{max} 値と体重の関係を検討したところ、両パラメータとも体重との明らかな相関は認められなかった。

以上から、薬物動態パラメータに関し、臨床上問題となる人種差は認められなかった。

5) 組織移行性 (海外試験)

気道感染症患者を対象とした単回経口投与試験において、投与3 時間後の肺胞マクロファージ、気管支粘膜及び気道分泌液の各組織濃度は、血清中濃度のそれぞれ18.59 倍、1.67倍及び6.78倍であり、投与12 時間後及び24 時間後においても血清中に比べ高い薬物濃度が認められた。

副鼻腔炎患者を対象とした本薬400 mg 1日1回5日間反復経口投与試験において、副鼻腔組織 (上顎洞、篩骨洞及び鼻ポリープ) 中濃度はいずれの組織においても血清中濃度より高く推移しており、投与2時間から36時間後で血清中濃度の1.67~3.58倍の濃度を維持した。

健康成人男子を対象とした単回経口投与試験において、血漿、唾液、末梢血、水疱液、筋肉及び皮下組織の間質液中濃度を測定した結果、平均最高濃度の血漿中濃度に対する比は唾液 (0.4~1.2倍)、末梢血 (0.9~1.2倍)、水疱液 (1.1~1.7倍)、間質液 (皮下) (0.3~0.6倍) 及び間質液 (筋肉) (0.2~0.8倍) であった。

6) 高齢者における薬物動態 (海外試験)

高齢白人男子 (69~81 歳)、高齢白人女子 (66~80 歳) 及び非高齢男子 (22~44 歳) に本薬 200 mg をプラセボを対照とした二重盲検法により空腹時単回経口投与した結果、実薬が投与された各 8 例における薬物動態学的パラメータ (C_{max} 及び AUC) は高齢男子 (1.55 $\mu\text{g/mL}$ 及び 19.27 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と非高齢男子 (1.31 $\mu\text{g/mL}$ 及び 18.85 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) との間に著しい相違は認められなかったが、高齢女子 (1.92 $\mu\text{g/mL}$ 及び 24.85 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は高齢男子と比較して高かった。体重及び投与量で補正し標準化した $C_{\text{max, norm}}$ 及び AUC_{norm} では高齢女子 (0.60 kg/L 及び 7.81 $\text{kg}\cdot\text{h/L}$) に対し高齢男子 (0.64 kg/L 及び 8.01 $\text{kg}\cdot\text{h/L}$) であり、大きな相違はなかった。

7) 肝障害患者における薬物動態 (海外試験)

Child-Pugh Class A及びClass Bの肝障害患者と健康成人男子の薬物動態パラメータの比較で、 C_{max} はそれぞれ2.47、2.62及び3.13 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC は24.9、32.6及び31.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 C_{max} は肝障害患者が有意に低かったが、 AUC はClass Bの肝障害患者と健康成人とで差はなかった。

肝障害患者で血漿中の硫酸抱合体 (M-1) の C_{max} 及びAUC が健康成人に比べ著しく上昇し、Child-Pugh Class A及びClass Bの肝障害患者と健康成人男子の薬物動態パラメータの比較で、 C_{max} はそれぞれ0.639、0.572及び0.200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUCは4.33、6.30及び1.11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、グルクロン酸抱合体 (M-2) もAUCの比較でそれぞれ17.6、17.8及び11.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ と肝障害患者において高値であった。

8) 腎障害患者における薬物動態 (海外試験)

腎障害患者をクレアチニンクリアランス(CL_{cr} : $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)により健康成人(>90 (group 1))、腎障害患者(60~90 以下 (group 2)、30~60 以下 (group 3) 及び30 以下 (group 4)) の計4 グループに分類し、本薬の血漿中未変化体濃度推移を比較した結果、 C_{max} 、AUC、腎クリアランス(CL_R)及び Ae_{ur} はgroup1 (4.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、43.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、2.3L/h及び24.2%)、group2 (4.92 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、40.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、2.0L/h及び19.5%)、group3 (3.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、35.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、1.9L/h 及び16.4%)、group4 (3.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、43.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、0.9L/h及び9.5%)で、腎機能障害の程度が最も重いgroup 4 では健康成人のgroup 1 と比較し、未変化体のAUCはほぼ等しかったが、 C_{max} は72.1%と若干低く、 Ae_{ur} 及び CL_R は腎障害の程度に従い低下した。また、硫酸抱合体 (M-1) のAUC はgroup4/group1 比が248.4%であったが、他の群では高くはなかった。

9) 薬物相互作用 (海外試験)

制酸剤であるマーロックスとの併用 (同時投与) で、本薬の C_{max} が 39%、AUC が 41%に低下したことから、本薬はアルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸剤との同時投与で吸収が低下し、効果が減弱することが示唆された。

スクラルファートとの併用で、本薬の C_{max} が 28.9%、AUC が 40.0%に低下し T_{max} の遅延と Ae_{ur} の低下が見られたことから、本薬はアルミニウムキレートを含む製剤との同時投与で吸収が低下し、効果が減弱する可能性が示唆された。

鉄剤との併用で、本薬の C_{max} が 41%、AUC が 61%に低下し T_{max} の遅延と Ae_{ur} の低下が見られたことから、本薬は鉄キレートを含む製剤との同時投与で吸収が低下し、効果が減弱する可能性が示唆された。

薬用炭との併用で、本薬のバイオアベイラビリティは約 15%であることが示され、本薬が過量投与された場合、薬用炭の使用により本薬の吸収を阻害し得ることが示唆された。

カルシウム剤との併用で、本薬の C_{max} が 84.5%、AUC が 97.4%に低下したが、臨床的な影響はほとんどないと考えられた。

乳製品 (ヨーグルト) との併用で、本薬の C_{max} が 85%、AUC が 94%に低下したが、臨床的な影響はほとんどないと考えられた。

- アセチルジゴキシン及びジゴキシンとの併用で本薬の C_{max} (併用/単独比 149.6%及び133.5%) が上昇したが、 AUC_{0-24} (併用/単独比 107.5% : - アセチルジゴキシン) に差はなく吸収速度が増加したことが示唆されたが、トラフ値 (併用/単独比 103.7% : ジゴキシン) に変動がなかったため臨床効果に影響する程ではないと考えられた。

グリベンクラミドとの併用で、本薬の C_{max} が 79.2%、AUC が 87.9%に低下したが、血糖値及び血清インスリン濃度に影響はなく、臨床的な影響はほとんどないと考えられた。

イトラコナゾールとの併用で、本薬の C_{max} 及び AUC に変動は見られなかったが、イトラコナ

ゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの C_{max} が若干減少し、AUC には変動はなかった。

モルヒネとの併用で、本薬の C_{max} が 83.2%、AUC が 95.5%に低下したが、臨床的な影響はほとんどないと考えられた。

ラニチジン、テオフィリン、プロベネシド、ワルファリン及び経口避妊薬との併用で薬物相互作用はないことが示唆された。

10) 生物学的同等性試験

本製剤の開発段階において、国内第 相試験、海外第 相及び第 相試験で使用された 50mg 錠(開発番号 211)、国内第 相試験及び海外第 相試験で使用された 200mg 錠(開発番号 214)、国内第 相試験、海外第 相及び第 相試験で使用された 400mg 錠(開発番号 215)、国内第 相試験及び海外第 相試験で使用された 400mg 錠(開発番号 231/232A)、市販製剤の 400mg 錠(開発番号 232B)が用いられ、50mg 錠(開発番号 211)と 400mg 錠(開発番号 215)のバイオアベイラビリティ試験、400mg 錠(開発番号 215)と 400mg 錠(開発番号 231)の生物学的同等性試験及び 400mg 錠(開発番号 232A)と 400mg 錠(開発番号 232B)の生物学的同等性試験結果、 C_{max} の信頼区間が許容域を越えており、吸収速度に若干の違いが示唆されるものの、AUC については一致しており、両製剤の薬物動態に著しい差はないと考えられること、また、50mg 錠と 400mg 錠の各成分の配合割合は同一であり、各錠剤の単位表面積当たりのフィルム量も同じになるように設計されていること、両製剤は同等の溶出挙動を示すことが確認されていることから、両製剤は生物学的に同等と判断して差し支えないと考えたと回答した。

審査センターはこれを了承した。

審査センターにおける審査の概要

審査センターは、皮膚組織中及び体液中濃度が肺組織中濃度と比較して低いことをふまえ、皮膚科領域の用量設定の根拠を呼吸器科領域と同じ「 AUC/MIC (AUC/MIC) 125 以上」とすることの妥当性について説明を求めた。

これに対し申請者より、健康成人を対象とした皮膚組織中濃度測定は筋肉及び皮下の間質液中濃度をマイクロダイアリシス法を用いて測定したものであり、本法は分析物を半透膜を介した拡散により抽出すること及び血漿蛋白と結合した薬物は半透膜を通過しないことから、間質液中の遊離型薬物濃度を示している。しかし、血液などの体液や肺組織中薬物濃度は HPLC-FL 法やバイオアッセイ法で測定したものは、結合型を含めた総薬物濃度であり、直接比較できない。また、本検討は健康成人が対象であるが、丹毒患者を対象とした本法による間質液濃度の検討で、本薬の感染組織中濃度 (1.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は非感染組織中濃度 (0.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に比し高い濃度が示されたことが報告されている。一方、当該皮膚組織中濃度測定では血漿中の遊離型薬物濃度が測定されており、その濃度は筋肉及び皮下間質液中とほぼ同じ濃度であった。肺組織中濃度については、気道感染症患者から biopsy により採取された気管支粘膜中の薬物動態を測定しており、本薬は細胞内移行性が非常に優れている(細胞内/細胞外濃度比: 8.7~10.9) ことから、間質液に比し高い薬物濃度が得られることになる。以上の検体採取方法や対象とした被験者の違いを勘案すると、皮膚組織への移行が肺組織に比し劣っているとは一概に言えないこと、本薬は皮膚組織に速やかに移行し、その濃度は皮膚科領域感染症の主要原因菌に対する本薬の MIC_{90} 値を長時間上回って

いること、さらに国内外の臨床試験成績から呼吸器感染症と同様の高い除菌効果が得られていることから、皮膚科領域感染症においても AUIC125 以上を適用することは可能と考える、との回答がなされた。

更に審査センターは、AUIC (AUC/MIC) のカットオフ値を 125 とすることについて、他のニューキノロン系薬剤や異なる疾患群 (呼吸器科、皮膚科及び耳鼻科領域) 原因菌で同様な臨床指標となり得るのか、説明を求めた。

これに対し申請者より、ニューキノロン系抗菌薬における AUIC のカットオフ値に関する報告は、そのほとんどが *in vitro* あるいは感染症の動物モデルによる検討であり、実際の臨床データを用いた報告は少ないが、1993 年に Forrest A らによるシプロフロキサシンに関する検討より、有効性を予測する上で最も重要な PK/PD パラメータは AUIC であり、そのカットオフ値が 125 であることが報告され、菌消失までの日数が AUIC 125 未満の症例では 32 日間、125 ~ 250 の症例で 6.6 日間、250 を超える症例で 1.9 日間と AUIC が高いほど早期に菌消失が得られることが示されている。本邦では未承認のニューキノロン系抗菌薬であるグレパフロキサシンの検討では、主にグラム陰性菌感染例に対して AUIC のカットオフ値は 75 ~ 175 とされ、上述のシプロフロキサシンにおける成績と一致する。一方、これまでの臨床的検討は市中肺炎あるいは慢性気道感染症患者について行われたものであるが、抗菌薬の皮膚組織あるいは副鼻腔炎への移行性が肺組織と同等であれば、急性副鼻腔炎あるいは皮膚科領域感染症に対しても同じカットオフ値が適用されと考えられ、本薬は細胞内移行性が非常に優れている (細胞内/細胞外濃度比 : 8.7 ~ 10.9) ことから、実際の感染組織には肺組織とほぼ同様の濃度が得られると推察される。以上より、ニューキノロン系抗菌薬の間で大きくカットオフ値が異なるとは考え難く、呼吸器感染症、急性副鼻腔炎及び皮膚科領域感染症の標的組織への本薬の移行性に差異はないと考えられることから、少なくとも薬物動態的な観点からこれら疾患に対して同じカットオフ値が適用できると考える、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、軽 ~ 中等度の肝機能障害患者に対しては、健康人との薬物動態の比較から本薬の用量調節の必要はないとの結論であるが、重度の肝機能障害患者について注意喚起する必要はないか説明を求めた。

これに対し申請者より、軽 ~ 中等度の肝機能障害患者における薬物動態を検討したところ、健康成人と比較して、硫酸抱合体 (M-1) 及びグルクロン酸抱合体 (M-2) の C_{max} 及び AUC の増加が認められたが、未変化体の C_{max} 及び AUC はやや減少するものの大きな影響は認められなかった。軽 ~ 中等度の肝機能障害患者では、第 2 相反応による抱合能は維持されているが、代謝物の主たる排泄経路である肝/胆道系において胆汁中への排泄が障害されることにより代謝物の C_{max} 及び AUC が増加したと考えられる。一方、未変化体の代謝・排泄は、単一経路によるものではなく、肝/胆管系排泄経路のほかに尿中排泄や代償性には小腸への直接分泌を介した経上皮排泄 (transepithelial elimination) が存在することも推察され、血漿や組織への過度の蓄積が回避されたと考えられる。また、本薬の代謝には CYP450 の寄与がなく、第 2 相反応による抱合化反応のみが関与するが、一般に肝疾患時における薬物代謝に関与する酵素の活性低下は CYP450 以外は軽度の傾向を示し、たとえば、グルクロン酸抱合能、硫酸抱合能の低下は慢性疾患であっても比較的軽度であるとされている。更に、重度の慢性肝疾患時、特に肝硬変症における低アルブ

ミン血症や閉塞性黄疸時にみられる高ビリルビン血症は血漿蛋白の薬物結合親和性を低下させることにより非結合型分率を増加させるが、本薬は蛋白結合率が50%と低く、組織移行性が良好であるので血中への分布が比較的低いことから、その影響を受けにくいと考えられる。このような場合、むしろ前述のように本薬の代謝能が維持されていることから非結合型薬物（未変化体）の代謝が促進されるとも考えられる。以上より、肝機能が維持されていれば、軽～中等度の肝機能障害患者と同様に、未変化体濃度の推移には影響がないがM-1及びM-2の C_{max} 及びAUCが増加すると考えられ、肝の代謝機能がほぼ完全に損なわれているような場合には、代謝障害あるいは代謝速度の遅延により未変化体血漿中濃度が著しく増加するおそれがあること、また、重度の肝機能障害患者における本薬の薬物動態は検討されていないことから、重度の肝機能障害患者に対する投与は禁忌とする、との回答がなされた。

審査センターは、軽～中等度の肝機能障害において本薬の未変化体の薬物動態に大きな影響はなかったことから用量調節の必要はないと判断するが、代謝物については未変化体に比べ薬理的活性は低いものの曝露量が増加することによる安全性上の懸念は残ることから、安全性に関する更なる情報収集は必要であると考え。また、重度の肝機能障害患者においては未変化体血漿中濃度の著しい上昇が予測されること、本薬は、QT延長など濃度依存性に発現する有害事象も非臨床試験において確認されていること、申請された製剤は400mgのフィルムコート錠のみであり、用量調節が困難であることから、重度の肝機能障害患者への投与については慎重を期すべきと考える。

審査センターは、腎機能障害患者（Group 4）において、未変化体のAUCは健康成人の値と同等であるが、代謝物のAUCは健康成人の値に比べて上昇し、尿中排泄率及び腎クリアランスの低下が未変化体のAUCに影響を及ぼさなかった理由について説明を求めた。

これに対し申請者より、本薬の未変化体、硫酸抱合体（M-1）及びグルクロン酸抱合体（M-2）の尿中排泄率は、それぞれ投与量の約20%、3%及び14%である。他のニューキノロン薬のヒトにおける腎クリアランス値はシプロフロキサシン、オフロキサシン、ロメフロキサシン及びエノキサシンで、それぞれ337mL/min、144mL/min、177mL/min及び229mL/minであるが、本薬の腎クリアランスは43mL/minと他のニューキノロン系抗菌剤とは異なり、腎排泄が本薬の主たる排泄経路ではない。さらに全身クリアランスに占める腎クリアランスの割合は約20%であることから、本薬は肝で代謝を受け、その主たる排泄経路は胆汁中/糞中であると考えられる。腎機能障害患者における未変化体のAUCが健康成人と比べほぼ同等の値を示したのは、前述のように本薬は腎排泄型ではないことによると考えられる。一方、M-2は尿中にのみ投与量の約14%が排泄されることから、腎障害患者でM-1のAUCが増加したのは、M-2の排泄経路が障害されたことによるものであると考える。なお、本代謝物は未変化体に比べて生物学的に活性が低いことから、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、M-1の安全性に関する情報は十分得られていないことから、安全性については懸念が残ると考える。

腎障害患者での薬物動態試験（試験No.0148）成績におけるクレアチンクリアランスと本薬の全身クリアランスに明らかな相関はみられず、本薬経口投与時の全身クリアランスには腎機能低下による影響は認められなかった。腎障害時には尿中排泄率及び腎クリアランスは低下するが、本薬の主たる排泄経路である肝での代謝及び胆汁/糞中排泄は障害されていないため、未変化体の

AUC に影響を及ぼさなかったと考えられる。このほか、代償性の M-2 への変換や腎外排泄経路（経上皮排泄：transepithelial elimination）の存在も推察される。腎外排泄経路に関して Rohwedder らはシプロフロキサシンの研究で（腎排泄型のニューキノロン剤であり、未変化体の尿中排泄率は投与後 24 時間で約 60%に達する）、腎障害患者における腎排泄経路の障害時には、代償性の消失経路として小腸への分泌を介する糞中排泄が存在しており、腎機能が障害されても、薬物の血漿や組織への過度の蓄積が回避されることを示した。本薬についてもこの経上皮排泄の存在が動物モデルで示唆されており、さらにヒトでも本薬注射剤投与時に薬用炭の併用投与でバイオアベイラビリティの 20%程度の低下が観察されていることから、消化管への分泌及び再吸収があると考えられる。以上より、腎障害患者における尿中排泄率及び腎クリアランスの低下が未変化体の AUC に影響を及ぼさなかったのは、本薬の主たる排泄経路が腎を介した尿中ではなく胆汁中/糞中であること、さらには代償性の代謝経路が存在する可能性も考えられた、との回答がなされた。

審査センターは、本薬の代謝排泄経路が肝代謝、胆汁/糞中排泄で主であることから、他のニューキノロン系抗菌薬に比べ腎機能障害患者に対する安全性上の懸念は少ないと判断するものの、特に重度の腎障害患者については代謝物の曝露量が増加することによる安全性上の懸念は残ることから、更なる情報収集が必要であると考えた。

審査センターは、本薬のメラニン親和性について説明を求めた。

これに対し申請者より、雄性の有色ラットに ^{14}C -モキシフロキサシン 5 mg/kg を単回経口投与した際、メラニン含有組織である皮膚及び眼球壁に高い放射能の移行が認められ、放射能濃度の消失半減期は皮膚（メラニン含有）で約 7.8 日、眼球壁で約 86 日であり、本薬のメラニン親和性が示唆されている。メラニンとの親和性については、他のキノロン剤でもよく知られており、キノロン剤は体内のメラニン含有組織に比較的長く残留すると報告されている。*in vitro* でメラニンへの結合性を検討した試験によると、キノロン剤のメラニンへの結合率は 51.6 から 88.4%の範囲であり（フレロキサシン 51.6%、ガチフロキサシン 66.9%、ロメフロキサシン 70.3%、オフロキサシン 78.1%、ノルフロキサシン 87.8%、シプロフロキサシン 88.4%）、メラニンと高い親和性を有している。本薬と類似の条件下で有色ラットを用いて組織内放射能濃度を検討しているガチフロキサシンとの比較において、本薬投与後 63 及び 140 日目における投与量当たりの眼球壁（網膜、ぶどう膜）放射能濃度はそれぞれ 0.252 及び 0.182 g eq./g、ガチフロキサシン投与後 84 日目の投与量当たりの虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜放射能濃度は、それぞれ 1.06 及び 0.233 g eq./g であった。本薬の眼球壁における消失半減期は約 86 日であり、ガチフロキサシンの虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜における消失半減期は、それぞれ約 52 及び 32 日であった。また、 ^{14}C -シプロフロキサシンについても有色ラットに経口投与した試験において眼球での消失半減期が 164 日であったと報告されている。以上より、本薬は有色ラットでの検討でメラニン含有組織の放射能濃度推移にガチフロキサシンと大きな差がなく、眼球からの消失半減期でもガチフロキサシン及びシプロフロキサシンとほぼ同等であったことから、本薬のメラニン親和性は他のキノロン剤とほぼ同程度であると考えられた、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

以上より、審査センターは、本薬の ADME に関して大きな問題はないと考える。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された臨床試験成績の概略 >

今回の申請に当たり、添付資料として国内6試験及び海外31試験の臨床試験成績が提出された。この中で標準薬との比較試験として実施された国外第 相試験（添付資料ト - 19）をブリッジング対象試験、市中肺炎に対する国内第 相試験（添付資料ト - 35）をブリッジング試験として位置づけ、海外で実施された臨床試験の外挿を図っている。

国内第 相臨床試験

1) 単回投与試験（添付資料ト - 1、試験番号 No.0115）

本薬の安全性及び薬物動態（へ項を参照）を検討することを目的として、19■年■月から19■年■月までの間、健康成人男子18例を対象として単回経口投与時の非盲検試験が実施された。

用量については、ドイツ、米国等で実施された単回経口投与試験の結果において、本薬50mgから600mgの忍容性が良好だったことを受け、ステップ1（第 期100mg、第 期200mg）6例、ステップ2（400mg）6例、ステップ3（600mg）6例とされた。

安全性について有害事象は200mg群にて6例中1例（16.7%）に気分不良1件、600mg群において6例中4例（66.7%）にプロトンポンプ時間延長4件、嘔気2件など計16件認められた。いずれも無処置で消失、または、投与前値に復した。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

また、心電図検査において、QTc間隔について投与前と投与後の比較をしたところ、600mg投与時に投与前値（平均0.3700sec.）と投与後（2.5時間 平均0.3983sec. 48時間 平均0.3843sec.）の間に有意なQT延長を認めたが（それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.044$ ；対応のあるt検定）、いずれも基準値範囲内（0.47sec.）であった。その他、臨床上問題となるような所見及び異常変動は認められなかった。

2) 食事の影響試験（添付資料ト - 2、試験番号 No.0120）

本薬の空腹時及び食後に単回経口投与した際の安全性及び薬物動態（へ項を参照）を検討することを目的として、19■年■月から■月までの間、健康成人男子6例を対象として無作為化非盲検2期クロスオーバー試験が実施された。本薬の用量は200mgとされた。

総症例数は試験開始時6例であったが、空腹時投与後6日目にGOT、GPTが上昇、7日目にGLDHが上昇したため、当該被験者への食後投与を中止した。このため、新たな被験者を1人追加し、最終的に対象は7例となっている。

安全性について有害事象は空腹投与において7例中2例（28.6%）4件、食後投与において6例中3例（50%）5件認められた。内訳は空腹投与において、泥状便、GOT上昇、GPT上昇、GLDH上昇が各1例、食後投与において、泥状便、左眼底の点状出血、鼻汁、頭重感、咽頭発赤が各1例であった。各有害事象は、いずれも無処置にて消失した。肝機能検査異常による中止例（被験者No.2）は投与後6日目にGOT 184IU/L、GPT 435IU/Lを認め、投薬中止により、投与開始から28日目に投与前値に回復している。自覚所見及び他の異常所見はなかった。この被験者について、ウイルス感染を疑い、サイトメガロウイルス IgM・IgG、EBV-VCA IgG・IgM、

EBV-EBNA、アデノウイルス、HBs 抗原・抗体、HBe 抗原・抗体、HBc 抗体 IgM、HA 抗体 IgM・IgG、HCV 抗体を投与 7 日目に測定したが、今回の感染源を特定できる結果は得られなかった。なお、この被験者の血漿中未変化体濃度の推移は他の被験者と同様であった。左眼底の点状出血を呈した一例については検査前日にオートバイで転倒していた。点状出血は約 1 カ月後の検査時には消失していた。このほか、バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値について、臨床上問題となるような所見及び異常変動は認められなかったとされている。

3) 反復投与試験 (添付資料ト - 3、試験番号 No.0137)

本薬の反復投与した際の安全性及び薬物動態 (へ項を参照) 及び腸内細菌叢に及ぼす影響を検討することを目的として、19■■年■■月から■■月までの間、健康成人男子 9 例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検法による反復投与試験が実施された。

用法・用量は、本薬 400mg (6 例) またはプラセボ (3 例) を 1 日 1 回 7 日間反復投与とした (投与 1、4、7 日目には空腹時に、投与 2、3、5、6 日目には食後に投与)。

安全性について有害事象は実薬群で 6 例中 5 例 (83.3%) 18 件、プラセボ群で 3 例中 2 例 (66.7%) 5 件に認められた。内訳は実薬群にて、泥状便 5 件、咽頭痛及び鼻汁各 2 件等、プラセボ群が嘔気、鼻汁各 1 件であった。自他覚的有害事象は無処置にて消失した。また、臨床検査値異常も、無処置で概ね基準範囲まで回復した。QTc 間隔については、実薬群にて第 1 日目の投与前値と比較して第 2 日目、第 4 日目、第 7 日目の投与前値で有意な延長が見られたが、本薬の血中濃度のピークである投与後 2.5 時間後での延長は見られず、全ての検査において基準値 (0.47sec.) を越えなかった。その他において臨床上問題となる所見・異常変動は認められなかったとされている。

腸内細菌叢に対する影響としては、実薬群にて投与期間中、好気性菌の総菌数減少が認められた。嫌気性菌については、*Bifidobacterium*、*Eubacterium*、*Peptostreptococcus* の減少が認められたが、総菌数の変動はなかった。真菌は一時的に検出された例があった。また投与中及び最終投与後 2 週間までの観察期間中、*C.difficile* の発現や *C.difficile* 菌体外毒素である D-1 抗原を認めなかったとされている。

国外第 相臨床試験

1) 単回投与試験

試験 1 (添付資料ト - 4、試験番号 No.0101)

ドイツにおいて、本薬を単回投与した際の安全性及び薬物動態 (へ項を参照) を検討することを目的に、19■■年■■月から 19■■年■■月までの間、健康成人男子 38 例を対象としてプラセボ対照無作為化二重盲検法による単回経口投与試験が実施された。

本薬 50mg、100 mg、200mg を各 6 例、プラセボを各用量 2 例に単回投与した。また、本薬 400mg、600mg の用量においては、本薬及びプラセボをクロスオーバーにより各 7 例に単回投与した。

安全性について有害事象は 38 例中 8 例 (21.1%) 9 件認められ、内訳は 50mg 投与群にて 6 例中 2 例 (33.3%) 2 件 (頭痛 1 件、軟便 1 件)、100mg 投与群にて 6 例中 1 例 (16.7%) 2 件 (かぜ症候群 1 件、耳の障害 1 件)、600mg 投与群にて 7 例中 1 例 (14.2%) 1 件 (頭痛 1 件) であった。また、400mg 投与群の被験者 1 名に AI-P 高値が認められたが、これは本薬投与前から認

められ、プラセボ投与時にも同様に高値であった。

このほか、バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値について、臨床上問題となるような所見及び異常変動は認められなかったとされている。

試験 2 (添付資料ト - 5、試験番号 No.0111)

本薬 800mg を単回投与した際の安全性及び薬物動態(へ項を参照)を検討することを目的に 19■■年■■月から■■月の間、健康成人男子 7 例を対象としてプラセボ対照無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

安全性について有害事象は、実薬群にて 7 例中 4 例(57.1%) 5 件、プラセボ群にて 7 例中 5 例(71.4%) 9 件認められた。内訳は実薬群で、かぜ症候群 3 件、倦怠感 2 件、かぜ症候群、ざ瘡単純疱疹、単純疱疹、各 1 件、プラセボ群で、頭痛、倦怠感、鼓腸放屁、咳、音声変調、ざ瘡単純疱疹各 1 件であった。倦怠感以外の有害事象は、単純疱疹を含め、かぜ症候群の随伴症状と申請者は判断している。このほか、バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値について、臨床上問題となるような所見及び異常変動は認められなかったとされている。

2) 反復投与試験

試験 1 (添付資料ト - 6、試験番号 No.0102)

本薬を反復投与した際の安全性及び薬物動態(へ項を参照)を比較検討することを目的として、19■■年■■月から 19■■年■■月の間、健康成人男子 16 例を対象として無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法、用量については、ステップ 1 (n=8) は、本薬 1 回 100mg またはプラセボをクロスオーバーにて 5 日間反復投与、ステップ 2 (n=8) は、本薬 1 回 200mg またはプラセボをクロスオーバーにて 5 日間反復投与とされた。各ステップとも第 1 日目は 1 日 1 回投与、第 2 日目以降は 1 日 2 回投与とされた。

安全性について有害事象は 16 例中 12 例(75.0%) 38 件認められている。その内訳は、100mg 投与時には、8 例中 6 例(75.0%) 12 件、200mg 投与時には 8 例中 3 例(37.5%) 12 件、プラセボ投与時に 16 例中 9 例(56.3%) 14 件であった。発現した有害事象は、100mg 投与時が頭痛 4 件、鼓腸放屁 3 件、頭部熱感、潮紅、静脈の硬化、注射部疼痛、かぜ症候群が各 1 件、200mg 投与時が頭痛 2 件、疲労、潮紅、顔色不良、腹痛、熱感、嘔気、膨満感、めまい、ラ音及び発汗が各 1 件、プラセボ投与時が頭痛 4 件、かぜ症候群 2 件、胸痛、静脈の硬化、注射部反応、血腫、鼓腸放屁、歯痛、リンパ節症及び発汗が各 1 件であった。

認められた有害事象のうち 100mg 投与時の中等度の頭痛(アセトアミノフェン 500mg 投与)及び軽度の歯痛(イブプロフェン 200mg 投与)は治療を要したが、そのほかの有害事象はいずれも無処置にて消失した。バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、いずれの被験者においても臨床上問題となるような所見及び異常変動は認められなかったとされている。被験者番号 1/004、2/004 は 1/004 についてプラセボ投与時、最終投与 96 時間後にアミラーゼとリパーゼの軽度上昇が見られた。また 2/004 について 200mg 投与時、最終投与 48 時間後にリパーゼが 781U/L(基準値 190 以下)と高値を示した。

試験 2 (添付資料ト - 7、試験番号 No.0104)

本薬を反復投与した際の安全性及び薬物動態（へ項を参照）を比較検討することを目的として、19■■年■■月から■■月に、健康成人男子 8 例を対象としてプラセボ対照無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法、用量は、本薬 400 mg またはプラセボをクロスオーバーにより 1 日 1 回 5 日間反復投与した。なお、プラセボ投与期にインフルエンザに罹患したため 1 例が治験を中止した。

安全性について有害事象は、実薬投与時で 7 例中 3 例（42.9%）7 件、プラセボ投与時で 8 例中 1 例（12.5%）4 件であった。内訳は、実薬投与時で、鼓腸放屁及び斑状丘疹性皮疹が各 2 件、血管障害、傾眠及び掻痒が各 1 件、プラセボ時で、かぜ症候群、無力症、鼓腸放屁及び羞明が各 1 件であった。有害事象は、プラセボ投与時に認められたインフルエンザを除いていずれも無処置にて消失した。バイタルサイン、心電図、脳波及び臨床検査値については、いずれの被験者においても臨床上問題となるような所見及び異常変動は認められなかったとされている。

試験 3（添付資料ト - 8、試験番号 0110）

本薬を反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態（へ項を参照）を比較検討することを目的として、19■■年■■月から■■月までの間、健康成人 15 例を対象として無作為化二重盲検法による反復投与試験が実施された。

用法・用量は、本薬 400mg（10 例、男性：7 例、女性：3 例）又はプラセボ（5 例、男性：3 例、女性：2 例）を 1 日 1 回 10 日間反復投与とされた。

安全性について有害事象は、実薬投与時で 10 例中 8 例（80.0%）20 件、プラセボ投与時で 5 例中 4 例（80.0%）7 件であった。内訳は、実薬投与時で下痢、嘔気、鼻炎、頭痛が各 3 件、口渇が各 2 件、腹痛、腕痛、消化不良、鼓腸放屁、歯痛、めまい、ざ瘡が各 1 件で、プラセボ投与時で下痢 2 件、腹痛、頭痛、嘔気、めまい、予定外妊娠が各 1 件であった。有害事象は、実薬投与時に認められた中等度の頭痛 2 件及び中等度の腹痛 1 件を除き、無処置にて消失した。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値については、いずれの被験者においても臨床上問題となるような所見及び異常変動は認められなかったとされている。

試験 4（添付資料ト - 9、試験番号 No.0113）

本薬を反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態（へ項を参照）を比較検討することを目的として、19■■年■■月から■■月に、健康成人男子 10 例を対象として無作為化二重盲検法による反復投与試験が実施された。

用法・用量は、本薬 600mg（7 例）又はプラセボ（3 例）を 1 日 1 回 10 日間反復投与とされた。

安全性について有害事象は、実薬投与時で 7 例中 5 例 14 件、プラセボ投与時で 3 例中 1 例 4 件認められた。内訳は実薬投与時で下痢が 4 件、頭痛、腹痛及び嘔気が各 2 件、めまい、無力症、発汗及び鼓腸放屁が各 1 件であった。また、プラセボ投与時で呼吸困難、頭痛、無力症及び下痢が各 1 件であった。有害事象はいずれも無処置にて消失した。臨床検査値の異常変動は、GOT 上昇、GPT 上昇など実薬投与時に被験者 7 例中 4 例に認められた。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値については、いずれの被験者においても臨床上問題となるような所見及び異常変動は認められなかったとされている。

3) 特殊な集団における安全性の成績

高齢者試験（添付資料へ - 37、試験番号 No.0162）

本薬の高齢者における安全性及び薬物動態（へ項を参照）を検討することを目的として、19■■年■■月から19■■年■■月の間、若年健康男子12例（平均年齢：実薬群/プラセボ群：30.8±8.9歳/33.3±7.8歳）及び、高齢健康男子12例（平均年齢：実薬群/プラセボ群：73.0±3.9歳/75.5±2.4歳）、高齢健康女子12例（平均年齢：実薬群/プラセボ群：74.0±4.3歳/72.8±6.2歳）に本薬200mg（各群8例）またはプラセボ（各群4例）を空腹時単回投与するプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

安全性について有害事象は実薬群にて24例中9例、プラセボ群にて12例中3例報告された。内訳は、若年男子で実薬群にて頭痛2件、頻尿1件、プラセボ群にて背部痛及び口渇各1件、高齢男子で実薬群にて頭痛及び副鼻腔炎各1件、高齢女子にて実薬群で溢血斑4件、疼痛、無力症、不規則性心拍、下痢、嘔気、めまい及び斑状丘疹性皮疹各1件であった。認められた有害事象はいずれも無処置で消失したとされている。この他、バイタルサイン、診察、心電図及び臨床検査値については臨床上問題となる所見及び異常変動は認めなかったとされている。

肝障害患者での試験1（添付資料へ - 38、試験番号 No.0155）

本薬の軽度から中等度の肝障害患者での安全性及び薬物動態（へ項を参照）を検討することを目的として、19■■年■■月から■■月までの間、健康男子（平均年齢：47.1±9.6歳）10例及び肝障害患者（平均年齢：52.6±12.2歳、男性）8例（うちChild-Pugh class A：6例、class B：2例）に本薬400mgを空腹時単回投与する非盲検単回投与試験が実施された。

安全性について有害事象は健康男子で10例中3例に7件認められ、内訳は鼓腸放屁2件（同一被験者で2件）、ビリルビン血症2件（同一被験者で2件）、頭痛、口渇及び下痢が各1例であった。肝障害患者では8例中3例に5件認められ、内訳は鼓腸放屁3件（同一被験者で2件）、嘔気1件、発汗2件（同一被験者で2件）であった。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値については臨床上問題となる所見及び異常変動は認めなかったとされている。

肝障害患者での試験2（添付資料へ - 39、試験番号 0090）

本薬の中等度の肝障害患者での安全性及び薬物動態（へ項を参照）を検討することを目的として、19■■年■■月から19■■年■■月までの間、健康男子（平均年齢：50.1±5.9歳）8例及び肝障害（Child-Pugh class B）患者（平均年齢：54.8±8.7歳）8例に本薬400mgを空腹時単回投与する無作為化非盲検試験が実施された。

安全性について有害事象は健康男子で8例中1例（12.5%）に1件あり、鼓腸放屁であった。肝障害患者では8例中2例（25%）に3件認められ、内訳は鼓腸放屁、手術、低カリウム血症各1件であった。手術とは前述の肝移植症例で、治療薬との因果関係は否定された。低カリウム血症は投与前から認められ、投与中大きな変動はなかった。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値については臨床上問題となる所見及び異常変動は認めなかったとされている。

腎障害患者での試験（添付資料へ - 40、試験番号 0148）

本薬の腎障害患者での安全性及び薬物動態（へ項を参照）を検討することを目的として、19■■年■■月から19■■年■■月までの間、健康成人（グループ1：平均年齢：49.4±7.3歳）8例、腎障害患者24例（グループ2（CL_{CR}>90mL/min/1.73m²、平均年齢：56.9±8.1歳）8例、グループ

3 (CL_{CR} : 60 ~ 90mL/min/1.73m²、平均年齢 : 51.6 ± 14.9 歳) 8 例、グループ 4 (CL_{CR} 30mL/min/1.73m²、平均年齢 : 59.0 ± 9.6 歳) 8 例) に本薬 400mg を空腹時単回投与する非盲検試験が実施された。

安全性について有害事象はグループ 1 及び 3 では認められず、グループ 2 で 8 例中 4 例 6 件、グループ 4 で 8 例中 2 例 4 件認められた。内訳はグループ 2 にて倦怠感 2 件、頭痛、下痢、嘔気及び関節痛各 1 件、グループ 4 にてリパーゼ上昇 2 件、アミラーゼ上昇、鼓腸放屁各 1 件であった。グループ 2 の頭痛及び肩痛において治療を要した以外は、無処置にて消失した。またバイタルサイン、心電図及び臨床検査値について、臨床上問題となるような所見及び異常変動は認められなかったとされている。

4) 本薬の副作用に関する検討

QTc 延長に対する検討試験 (添付資料ト - 10、試験 No.0163)

本薬の QT 間隔に対する影響を検討することを目的として、19■■年■■月から 19■■年■■月までの間、健康成人 20 例 (男性 9 例、女性 11 例) を対象に、プラセボ対照二重盲検 3 期クロスオーバー法により、本薬 400mg、800mg、及びプラセボが単回経口投与された。その後、本薬 400mg の単回点滴静注投与試験が実施された。経口投与試験においては、投与 2 時間後に、点滴静注投与試験においては、投与終了直後において QT 間隔及び QTc 間隔延長について検討が行われた。また、経口投与試験においては、QT 間隔に及ぼす影響を詳細に検討するために、運動負荷試験 (ETT) も実施された。

プラセボ群、400mg 経口投与群、800mg 経口投与群、400mg 静注の各群 (解析対象例 18 例) において、QT 間隔延長は各々 27.1 ± 12.6 (平均値 ± SD、以下同様)、25.2 ± 11.0、27.7 ± 11.0、37.8 ± 17.8msec であり、Bazett 式で補正した QTc 間隔延長は各々 27.9 ± 13.9、26.0 ± 11.6、28.5 ± 11.1、37.7 ± 17.4msec、Fridericia 式で補正した QTc 間隔延長は 27.6 ± 13.4、25.7 ± 11.4、28.2 ± 11.1、37.7 ± 17.5msec であった。

ETT (全 QT 解析対象例 17 例) においては、400mg 経口投与時の QT 間隔の変動は RR=1000msec の 4.0 ± 5.1% に対して RR=400msec では 2.3 ± 2.8% と低下しており、本薬 800mg 経口投与時にも同様の影響が認められた。また、相対的 QT 間隔の変動は RR1000msec で男性被検者 3.7 ± 3.4% 女性被検者 5.4 ± 4.2% であり、男女間で大きな差異は認められなかったとされている。

光過敏性に対する検討試験 (添付資料ト - 11、試験 No.0108)

本薬の光過敏性について検討するために、19■■年■■月から■■月までの間、健康成人男子 32 例を対象とした二重盲検比較試験が実施された。なお、治験実施中 2 例が、本試験とは関係のない理由で脱落したため、光過敏性に関する評価は、本薬 200mg (7 例)、本薬 400mg (8 例)、陽性対照としてロメフロキサシン (LFLX) 400mg (7 例) あるいはプラセボ (8 例) に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、投与前 (反復投与開始 21 日以内) 及び投与 5 ~ 7 日目にフォトテストを行った。

フォトテストでは、被験者の背部に中波紫外線 (UVB : 280 ~ 315nm)、長波紫外線 (UVA : 315 ~ 400nm) 及び可視光線 (> 400nm) を含む各波長の光照射を行い、各波長における MED

(Minimal Erythema Dose : 最小紅斑量) を求めた。照射後 24 時間目の MED の投与前に対する変化率について、LFLX 群では波長 $335 \pm 30\text{nm}$ 、 $365 \pm 30\text{nm}$ 光照射部位の MED 変化率が約 70%減少したが、他の投与群では 0~20%程度の減少であったため、MED 変化率において LFLX 投与群と本薬 200mg 及び 400mg 投与群並びにプラセボ投与群間で有意差が認められた (LFLX 群 vs. プラセボ、200mg、400mg : 全て $p < 0.05$, Wilcoxon test)。この他の UVA 領域及び UVB 光照射部位には MED 変化率に試験薬剤間で有意差は認められなかったとされている。

網膜機能及び甲状腺機能に対する検討試験 (添付資料ト - 12、試験 No.10029)

本薬の網膜機能及び甲状腺機能に対する影響を検討するために、19■■年■■月から■■月までの間、健康成人男子 12 例を対象に、本薬 400mg (8 例) あるいはプラセボ (4 例) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与するプラセボ対照二重盲検試験が実施された。

投与前、投与開始 13 日後、最終投与 14 日後に網膜電図、スリットランプ検査、眼底検査、視力検査が実施された。また、甲状腺について投与前、投与 14 日目、最終投与後 14 日目に、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、トリヨードサイロニン (T3)、サイロキシン (T4) が測定された。網膜電図、その他の眼科的検査において異常所見を認めなかったとされている。

また TSH、T3、T4 については測定期間中、臨床的に考慮すべき影響は認められなかった。

有害事象は、本薬群で結膜炎 3/8 例、頭痛 2/8 例、無力症、心悸亢進、下痢、消化不良、咽頭痛、鼻出血、鼻炎、眼の乾燥、眼痛各 1 件、プラセボ群では鼻炎 2/4 例であった。

有害事象に重篤なものは認められなかった。臨床検査値の異常ではプラセボ群で 4 日目の CK が正常上限の 2.4 倍となった例があったが、臨床的問題はないとされた。心電図異常は本薬群で間歇的洞性不整脈 1 例、間歇的 1 度房室ブロック 1 例、プラセボ群で間歇的洞性不整脈 1 例、間歇的不完全右脚ブロック 1 例であった。QTc 延長は 1 例について QTc が 62msec である例があったとされるが、報告者によると本事象は試験薬に起因するものではなく心拍数の重大な変化によるものとされており、その他の QTc は 30msec 以内として集計された。

国外第 相臨床試験

1) 市中肺炎 (添付資料ト - 13、資料 No.0112)

市中肺炎に対する本薬の推定有効用量における安全性、忍容性及び有効性に関する検討を目的として、19■■年■■月から■■月までの間、南アフリカにおいて多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

総症例数 117 例に対し、本薬 200mg (38 例) 1 日 1 回、または 400mg (40 例) 1 日 1 回、またはアモキシシリン (AMPC) 500mg (39 例) 1 日 3 回が 5~14 日間投与され、全例が安全性解析対象とされた。なお、有効性解析対象は 13 例を除外した (主な理由 ; 必須データの欠落及び不採用、選択/除外基準違反、投与期間不足等) 104 例 (本薬 200mg 群 33 例、400mg 群 35 例、AMPC 群 36 例) とされた。

有効性については、投与終了時の臨床効果の治癒率は、本薬 200mg 投与群 87.9% (29/33 例)、本薬 400mg 群 77.1% (27/35 例)、AMPC 投与群 77.8% (28/36 例) であった。

安全性について有害事象発現率は、本薬 200mg 投与群 23.7% (9/38 例)、本薬 400mg 投与群 27.5% (11/40 例)、AMPC 投与群 23.1% (9/39 例) であった。重篤な有害事象は本薬 200mg 投与群における急性白血病 1 例、AMPC 投与群における気管支癌 1 例の計 2 例であった。死亡例

は本薬 200mg 投与群及び 400mg 投与群で各 1 例(いずれも心呼吸停止)、AMPC 投与群 2 例(敗血症、肺炎)であった。

2) 慢性気管支炎の急性増悪 (添付資料ト - 14、試験 No.0106)

慢性気管支炎の急性増悪に対する本薬の安全性、忍容性及び有効性に関するデータを収集することを目的として、19■■年■■月から 19■■年■■月までの間、欧州諸国において多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験が開始されたが、その後 19■■年■■月に第 相試験 (試験 D96-022 (ト-22)、試験 D96-027 (ト-23)) が開始されたため、本臨床試験を継続する意義がないとの理由から中止されている。

本薬 200mg (10 例)、または 400mg (11 例)、またはセフィキシム (CFIX) 400mg (7 例) が 1 日 1 回、6~14 日間投与された。

安全性について有害事象は安全性解析対象例 28 例のうち 17 例 (60.7%) にみられ、本薬 200mg 群 60.0% (6/10 例)、本薬 400mg 群 45.4% (5/11 例)、CFIX 群 85.7% (6/7 例) であった。有害事象のうち重篤と判断されたのは、本薬 200mg 群 4 例、CFIX 群 2 例であった。このうち 4 例は慢性気管支炎の症状増悪によるものと判断された。

3) 単純性皮膚及び皮膚組織感染症 (添付資料ト - 15、試験番号 0122)

単純性皮膚及び皮膚組織感染症患者に対する本薬の安全性、忍容性及び有効性に関するデータを収集することを目的として、19■■年■■月から 19■■年■■月までの間、メキシコにおいて多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

本薬 200mg 1 日 1 回、または本薬 400mg 1 日 1 回、またはセファレキシン (CEX) 500mg 1 日 3 回が 7~14 日間投与された。

本試験には 86 例 (本薬 200mg 群 30 例、本薬 400mg 群 28 例、CEX 群 28 例) が登録され、全例が安全性解析対象例とされた。また、選択/除外基準違反、必須データの欠落等により 17 例が除外され有効性解析対象例は 69 例 (本薬 200mg 群 21 例、本薬 400mg 群 22 例、CEX 群 26 例) であり、さらに細菌学的効果解析対象例は 48 例 (本薬 200mg 群 18 例、本薬 400mg 群 15 例、CEX 群 15 例) であった。

有効性について投与終了時における臨床効果の治癒率は、本薬 200mg 群 95.2% (20/21 例)、本薬 400mg 群 100.0% (22/22 例)、CEX 群 100.0% (26/26 例) であった。また、細菌学的効果の菌消失率は、本薬 200mg 群 72.2% (13/18 例)、本薬 400mg 群 80.0% (12/15 例)、CEX 群 80.0% (12/15 例) であった。

安全性について有害事象は本薬 200mg 群 60.0% (18/30 例)、本薬 400mg 群 67.9% (19/28 例)、CEX 群 57.1% (16/28 例) に見られ、そのうち重篤とされたものは本薬 200mg 投与群 5 例、本薬 400mg 投与群 1 例であった。これらの多くは以前より合併していた糖尿病に起因するものと考えられた。

4) 急性副鼻腔炎 (添付資料ト - 16、試験番号 0109)

急性副鼻腔炎患者に対する本薬の安全性、忍容性及び有効性に関するデータを収集することを目的として、19■■年■■月から 19■■年■■月までの間、リトアニア及びエストニアにおいて多施設共同無作為化非盲検群間比較試験が実施された。

本薬 200mg 1日1回、または 400mg 1日1回、またはクラリスロマイシン (CAM) 500mg 1日2回が7~14日間投与された。

本試験には80例(本薬 200mg 群 26例、本薬 400mg 群 27例、CAM 群 27例)が登録されたが、CAM 群において2例が同意撤回したため完全除外され、安全性解析対象例は78例(本薬 200mg 群 26例、本薬 400mg 群 27例、CAM 群 25例)とされた。また、1例が必須データの欠落のため除外され、有効性解析対象例は77例(本薬 200mg 群 26例、本薬 400mg 群 27例、CAM 群 24例)、さらに細菌学的効果解析対象例は33例(本薬 200mg 群 10例、本薬 400mg 群 10例、CAM 群 13例)とされた。

有効性について投与終了時における臨床効果の治癒率は、本薬 200mg 群 88.5% (23/26例)、本薬 400mg 群 92.6% (25/27例)、CAM 群 87.5% (21/24例)であり、細菌学的効果の菌消失率は、本薬 200mg 群 60.0% (6/10例)、本薬 400mg 群 90.0% (9/10例)、CAM 群 76.9% (10/13例)であった。

安全性について有害事象は本薬 200mg 群 15.4% (4/26例)、本薬 400mg 群 18.5% (5/27例)、CAM 群 16.0% (4/25例)に見られた。CAM 投与群において、有害事象(嘔気、腹痛、小水疱性発疹)のため投与を中断した症例が1例見受けられたが、重篤な有害事象や死亡例は認められなかったとされている。

5) 急性単純性尿路感染症(添付資料ト - 17、試験番号 D96-013)

単純性尿路感染症患者に対する本薬の安全性、忍容性及び有効性に関するデータを収集することを目的として、19■■年■■月から■■月までの間、米国において多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

本薬 400mg 1日1回、またはトリメトプリム・スルファメトキサゾール (ST) 160/800mg 1日2回が、7日間投与された。

本試験には82例(本薬群 57例、ST 群 25例)が登録され、全例が安全性解析対象例とされた。また、原因菌未検出、投与期間違反等で29例が除外され有効性解析対象例は53例(本薬群 36例、ST 群 17例)であった。

有効性について投与終了時における臨床効果の治癒率は、本薬群 100.0% (36/36例)、ST 群 70.6% (12/17例)であり、細菌学的効果の菌消失率は、本薬群 83.3% (30/36例)、ST 群 70.6% (12/17例)であった。

安全性について有害事象は本薬群 78.9% (45/57例)、ST 群 56.0% (14/25例)であり、その内訳は、両群とも消化管障害が最も多く、本薬群 49.1% (28/57例)、ST 群 32.0% (8/25例)であった。有害事象により投与が中止された症例は、本薬群 5例(めまい、嘔気・下痢等の消化器症状)、ST 群 2例であった。

国外第 相試験

1) 市中肺炎

用量確認試験(添付資料ト - 18、試験番号 0119)

本薬の二用量の有効性と安全性をクラリスロマイシン (CAM) と比較検討することを目的として、市中肺炎患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬については、200mg または 400mg を1日1回、CAM については、500mg

を1日2回とされた。

本試験には678例(本薬200mg群230例、本薬400mg群224例、CAM群224例)が登録され、安全性解析対象例は675例(本薬200mg群229例、本薬400mg群224例、CAM群222例)、有効性解析対象例は531例(本薬200mg群180例、本薬400mg群177例、CAM群174例)、細菌学的効果解析対象例は128例(本薬200mg群40例、本薬400mg群47例、CAM群41例)であったとされた。

有効率は、本薬200mg群93.9%(169/180例)、本薬400mg群94.4%(167/177例)、CAM群94.3%(164/174例)であった。

有害事象は本薬200mg群49.3%(113/229例)、本薬400mg群50.9%(114/224例)、CAM群50.0%(111/222例)であり、頻度の高かった有害事象(5%以上)は嘔気(本薬200mg群3.9%、本薬400mg群4.5%、CAM群5.9%)、肝機能検査異常(本薬200mg群3.5%、本薬400mg群8.0%、CAM群5.9%)、下痢(本薬200mg群6.1%、本薬400mg群8.0%、CAM群5.4%)など消化管障害であった。有害事象による投与が中止された症例は本薬200mg群7例、本薬400mg11例、CAM群11例であった。中止理由となった主な有害事象は、本薬群においては、消化管障害であり、CAM群においては消化管障害及びアレルギー反応、呼吸性アシドーシスなどであった。

標準薬との比較試験(添付資料ト-19、試験番号D96-026)(ブリッジング対象試験)

本薬の有効性と安全性をクラリスロマイシンと比較検討することを目的として、19■■年■■月から19■■年■■月までの間、米国において多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。なお本試験は、外国臨床データの外挿可能性を判断するために本邦で実施されたブリッジング試験の対象試験とされた。

市中肺炎患者を対象として、用法・用量は本薬400mgを1日1回10日間経口投与、またはクラリスロマイシン(CAM)500mgを1日2回10日間経口投与とされた。主要評価項目は、投与終了時(投与終了2~4日後)の臨床効果(「治癒」「改善」「不変」「判定不能」と治癒判定時(投与終了21~28日後の追跡調査時)の臨床効果(「治癒継続」「再燃」「判定不能」)を総合的に評価した総合臨床評価とされた。

副次的評価項目には、下記の項目が設定された。

- ・ 治癒判定時(投与終了21~28日後の追跡調査時)の総合細菌学的効果
- ・ 投与終了時(投与終了2~4日後)の臨床効果
- ・ 治癒判定時(投与終了21~28日後の追跡調査時)の臨床効果
- ・ 投与終了時(投与終了2~4日後)の細菌学的効果

本試験には474例(本薬群237例、CAM群237例)が登録され、初診以降来院しなかった1例を除いた473例(本薬群237例、CAM群236例)が安全性解析対象例とされた。また、有効性解析対象例は382例(本薬群194例、CAM群188例)とされ、除外された92例(本薬群43例、CAM群49例)の主な除外理由は選択/除外基準違反17例(本薬群7例、CAM群10例)、途中以降来院せず16例(本薬群6例、CAM群10例)、投与期間不足13例(本薬群5例、CAM群8例)、スケジュール違反13例(本薬群8例、CAM群5例)等であった。なお、細菌学的効果解析対象例は214例(本薬群110例、CAM群104例)とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時及び治癒判定時の効果を総合した総合臨床効果では、本薬群94.8%(184/194例)、CAM群94.7%(178/188例)が「有効」とされ、有効率

の差（本薬群 - CAM 群）に対する 95%信頼区間は[-3.7%, 5.3%]であり、下限値が-10%を超えていたため、本薬群の CAM 群に対する非劣性が示された。

また、治癒判定時における細菌学的効果（「消失」及び「推定消失」をあわせた菌消失率）は本薬群 96.4%（106/110 例）、CAM 群で 96.2%（100/104 例）であり、菌消失率の差に対する 95%信頼区間[-5.8%, 6.2%]であり、下限値が-10%を超えていたため、本薬群の CAM 群に対する非劣性が示された。

安全性については有害事象の発現率は、本薬群で 49.3%（117/237 例）、CAM 群で 50.0%（118/236 例）であり、両投与群とも同様な発現率を示した。また、頻度の高かった有害事象（5%以上）は、消化管障害（本薬群 25%（60 例）、CAM 群 24%（57 例））として、嘔気（本薬群 9%（22 例）、CAM 群 9%（21 例））、下痢（本薬群 8%（20 例）、CAM 群 12%（29 例））、嘔吐（本薬群 5%（13 例）、CAM 群 5%（11 例））が認められた。その他の事象では、頭痛（本薬群 7%（16 例）、CAM 群 6%（15 例））、めまい（本薬群 5%（11 例）、CAM 群 3%（8 例））、味覚倒錯（本薬群 4%（10 例）、CAM 群 7%（17 例））であった。重篤な有害事象については 23 例（本薬群 9 例、CAM 群 14 例）で認められたが、10 例（本薬群 3 例、CAM 群 7 例）については投与期間終了以降に発現したものであった。本薬群では、肺炎 2 例及び胸水、うっ血性心不全・胸水・呼吸困難、胸痛・冠動脈閉塞・うっ血性心不全、心房細動、下痢、喘息、過量作用（麻薬性鎮痛薬）の各 1 例であった。また、CAM 群では、心臓・血管系障害に分類される有害事象が最も多く発現した。また、有害事象の発現により治験を中止した症例は 18 例（本薬群 6 例、CAM 群 12 例）で認められた。死亡例については 2 例（各群 1 例）に認められ、本薬群の 1 例は治験薬投与終了 13 日後に麻薬性鎮痛薬の過量投与により死亡し、CAM 群の 1 例については治験薬投与終了 25 日後に脳腫瘍により死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

肺炎球菌性肺炎に対する検討（添付資料ト - 20、試験番号 0140）

肺炎球菌性の疑いのある市中肺炎患者を対象に、本薬の有効性と安全性を標準薬であるアモキシシリン（AMPC）と比較検討することを目的として、無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は本薬 400mg 1 日 1 回 10 日間経口投与、AMPC 1000mg 1 日 3 回 10 日間経口投与であった。

本試験には 411 例（本薬群 203 例、AMPC 群 208 例）が登録され、有効性解析対象例は 362 例（本薬群 177 例、AMPC 群 185 例）、安全性解析対象例は 408 例（本薬群 200 例、AMPC 群 208 例）であった。

有効率は本薬群 91.5%（162/177 例）、AMPC 群 89.7%（166/185 例）であり、本薬の同等性（非劣性）が検証されたとされている。

細菌学的効果は本薬群 89.7%（61/68 例）、AMPC 群で 82.4%（56/68 例）であり、同等（非劣性）であることが示唆されたとされている。

有害事象は本薬群 59.0%（118/200 例）、AMPC 群 49.0%（102/208 例）であった。

頻度の高かった有害事象（5%以上）は頭痛（本薬群 5.0%、AMPC 群 2.9%）、肝機能検査異常（本薬群 6.0%、AMPC 群 11.1%）、嘔気（本薬群 7.0%、AMPC 群 1.0%）、下痢（本薬群 8.5%、AMPC 群 5.8%）、嘔吐（本薬群 5.5%、AMPC 群 1.0%）であった。

一般試験（添付資料ト - 21、試験番号 D96-025）

本薬の細菌学的効果を検討することを目的として、市中肺炎患者を対象とした一般臨床試験が実施された。用法・用量は本薬 400mg 1日1回 10日間経口投与であった。

本試験には 254 例が登録され、有効性解析対象例は 196 例、安全性解析対象例は 254 例であった。有効性解析対象例から除外された症例は 58 例（22.8%）であった。

有効性は、臨床効果（投与終了 2～4 日後）を主要評価項目とした。臨床効果による有効率は 96.8%（184/190 例）であった。細菌学的効果は投与終了時で 93.8%（106/113 例）、治癒判定時で 91.4%（106/116 例）であった。

有害事象は、48.0%（122/254 例）であり、頻度の高かった有害事象（5%以上）は頭痛 4.7%、嘔気 9.8%、下痢 7.9%、めまい 5.9%であった。

2) 慢性気管支炎の急性増悪

用量確認試験（添付資料ト - 22、試験番号 D96-022）

本薬の二用量の有効性と安全性を標準薬であるセフロキシム・アキセチル（CXM-AX）と比較検討することを目的として、19■■年■■月から 19■■年■■月までの間、米国およびカナダにおいて、下気道感染症が急性増悪した慢性閉塞性肺疾患患者を対象として多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 200mg 1日1回、400mg 1日1回、CXM-AX 1日2回、投与期間は 10 日間とされた。

本試験には 682 例（本薬 200mg 群 223 例、本薬 400mg 群 225 例、CXM-AX 群 234 例）が登録され、全例が安全性解析対象例とされた。また、有効性解析対象例は 150 例（本薬 200mg 群 46 例、本薬 400mg 群 55 例、CXM-AX 群 49 例）が除外され、532 例（本薬 200mg 群 177 例、本薬 400mg 群 170 例、CXM-AX 群 185 例）とされた。なお、主な除外理由については必須データの欠落又は不採用、服薬不遵守等であった。さらに、細菌学的効果解析対象例は 235 例（本薬 200mg 群 77 例、本薬 400mg 群 73 例、CXM-AX 群 85 例）であった。

有効性について、主要評価項目である総合臨床効果の有効率は本薬 200mg 群 91.0%（161/177 例）、本薬 400mg 群 92.4%（157/170 例）、CXM-AX 群 87.0%（161/185 例）であった。また、治癒判定時における細菌学的効果は、本薬 200mg 群 93.5%（72/77 例）、本薬 400mg 群 91.8%（67/73 例）、CXM-AX 群 84.7%（72/85 例）であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬 200mg 群 44.8%（100/223 例）、本薬 400mg 群 45.3%（102/225 例）、CXM-AX 群 47.4%（111/234 例）であり、頻度の高かった有害事象（5%以上）は頭痛（本薬 200mg 群 5.4%、本薬 400mg 群 5.8%、CXM-AX 群 6.8%）、下痢（本薬 200mg 群 9.9%、本薬 400mg 群 8.0%、CXM-AX 群 6.4%）、嘔気（本薬 200mg 群 3.1%、本薬 400mg 群 9.8%、CXM-AX 群 5.6%）、めまい（本薬 200mg 群 3.1%、本薬 400mg 群 5.3%、CXM-AX 群 3.0%）であった。

標準薬との比較試験 1（添付資料ト - 23、試験番号 D96-027）

本薬の有効性と安全性を標準薬である CAM と比較検討及び本薬の投与期間に関する検討を目的として、下気道感染症が急性増悪した慢性閉塞性肺疾患患者を対象として無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 400mg 1日1回 5日間、400mg 1日1回 10日間、CAM 500mg 1日2回と

された。

本試験には 936 例（本薬 5 日群 316 例、本薬 10 日群 307 例、CAM 群 313 例）が登録され、安全性解析対象例は、治験薬を服用が確認できなかった 1 例を除外した 926 例（本薬 5 日群 312 例、本薬 10 日群 302 例、CAM 群 312 例）とされた。また、有効性解析対象例は 179 例（本薬 5 日群 66 例、本薬 10 日群 51 例、CAM 群 62 例）を除外し、757 例（本薬 5 日群 250 例、本薬 10 日群 256 例、CAM 群 251 例）とされた。なお、主な除外理由については選択/除外基準違反、投与期間不足、必須データの欠落又は不採用等であった。さらに、細菌学的効果解析対象例は 420 例（本薬 5 日群 143 例、本薬 10 日群 148 例、CAM 群 129 例）とされた。

有効性について、主要評価項目である総合臨床効果の有効率は、本薬 5 日群 91.2%（228/250 例）、本薬 10 日群 91.4%（234/256 例）、CAM 群 92.0%（231/251 例）であった。また、治癒判定時における菌消失率は、本薬 5 日群 88.8%（127/143 例）、本薬 10 日群 91.2%（135/148 例）、CAM 群 85.3%（110/129 例）であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬 5 日群 42.0%（131/312 例）、本薬 10 日群 45.7%（138/302 例）、CAM 群 47.8%（149/312 例）であり、頻度の高かった有害事象（5%以上）は頭痛（本薬 5 日群 5.8%、本薬 10 日群 4.0%、CAM 群 2.6%）、下痢（本薬 5 日群 5.4%、本薬 10 日群 7.6%、CAM 群 6.1%）、嘔気（本薬 5 日群 4.2%、本薬 10 日群 8.9%、CAM 群 7.7%）、めまい（本薬 5 日群 3.8%、本薬 10 日群 5.6%、CAM 群 2.9%）、味覚倒錯（本薬 5 日群 2.2%、本薬 10 日群 2.3%、CAM 群 9.0%）であった。

標準薬との比較試験 2（添付資料ト - 24、試験番号 0124）

本薬の有効性と安全性を標準薬である CAM と比較検討することを目的として、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回、CAM500mg1 日 2 回、投与期間は 7 日間とされた。

本試験には 749 例（本薬群 376 例、CAM 群 373 例）が登録され、安全性解析対象例は同意撤回 3 例、治験薬未服用 1 例を除外し、745 例（本薬群 374 例、CAM 群 371 例）とされた。また、有効性解析対象例は 100 例（本薬群 54 例、CAM 群 46 例）が除外され、649 例（本薬群 322 例、CAM 群 327 例）とされた。なお、主な除外理由については投与期間不足、必須データの欠落又は不採用等であった。さらに、細菌学的効果解析対象例は 229 例（本薬群 115 例、CAM 群 114 例）とされた。

有効性については、主要評価項目である治癒判定時の臨床効果は本薬群 89.1%（287/322 例）、CAM 群 88.4%（289/327 例）であった。また、治癒判定時における細菌学的効果は、本薬群 77.4%（89/115 例）、CAM 群 62.3%（71/114 例）であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬群 44.1%（165/374 例）、CAM 群 46.4%（172/371 例）であり、頻度の高かった有害事象（5%以上）は頭痛（本薬群 4.0%、CAM 群 3.8%）、下痢（本薬群 4.0%、CAM 群 4.6%）、嘔気（本薬群 6.1%、CAM 群 4.9%）、気管支炎（本薬群 4.3%、CAM 群 4.6%）であった。

3) 単純性皮膚及び皮膚組織感染症

標準薬との比較試験 1（添付資料ト - 25、試験番号 D97-005）

本薬の有効性と安全性を標準薬である CEX と比較検討することを目的として、単純性皮膚及び

浅在性皮膚組織感染症患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回朝、CEX500mg1 日 3 回、投与期間は 7 日間とされた。

本試験には 401 例（本薬群 201 例、CEX 群 200 例）が登録され、安全性解析対象例は治験薬の服用が確認できない 1 例を除外し、399 例（本薬群 201 例、CEX 群 198 例）とされた。また、有効性解析対象例は 50 例（本薬群 21 例、CEX 群 29 例）が除外され、351 例（本薬群 180 例、CEX 群 171 例）とされた。なお、主な除外理由については投与期間不足、スケジュール違反等であった。さらに、細菌学的効果解析対象例は 125 例（本薬群 68 例、CEX 群 57 例）とされた。

有効性については、主要評価項目である治癒判定時の臨床効果は本薬群 90.0%（162/180 例）、CEX 群 91.2%（156/171 例）であった。また、治癒判定時における細菌学的効果は、本薬群 91.2%（62/68 例）、CEX 群 91.2%（52/57 例）であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬群 33.3%（67/201 例）、CEX 群 33.8%（67/198 例）であり、頻度の高かった有害事象（5%以上）は頭痛（本薬群 3.5%、CEX 群 6.6%）、嘔気（本薬群 7.5%、CEX 群 4.0%）であった。

標準薬との比較試験 2（添付資料ト - 26、試験番号 0131）

本薬の有効性と安全性を標準薬である CEX と比較検討することを目的として、単純性皮膚及び軟部組織感染症を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験が米国において、19■■年■■月～19■■年■■月に実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回朝、CEX500mg1 日 3 回、投与期間は 5～14 日間とした。

本試験には 468 例（本薬群 234 例、CEX 群 234 例）が登録され、安全性解析対象例は治験薬が服用されなかった 17 例を除外し、451 例（本薬群 227 例、CEX 群 224 例）とされた。また、有効性解析対象例は 83 例（本薬群 43 例、CEX 群 40 例）が除外され、385 例（本薬群 191 例、CEX 群 194 例）とされた。なお、主な除外理由については服薬不遵守、投与期間不足等であった。さらに、細菌学的効果解析対象例は 212 例（本薬群 100 例、CEX 群 112 例）とされた。

有効性については、主要評価項目である投与終了時の臨床効果は本薬群 92.7%（177/191 例）、CEX 群 92.8%（180/194 例）であった。また、菌消失率は、本薬群 89.0%（89/100 例）、CEX 群 93.8%（105/112 例）であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬群 49.3%（112/227 例）、CEX 群 45.5%（102/224 例）であり、頻度の高かった有害事象（5%以上）は嘔気（本薬群 12.8%（29/227 例）、CEX 群 4.5%（10/224 例））、下痢（本薬群 6.6%（15/227 例）、CEX 群 3.6%（8/224 例））、血液障害（本薬群 5.3%（12/227 例）、CEX 群 4.0%（9/224 例））であった。

4) 急性副鼻腔炎

標準薬との比較試験 1（添付資料ト - 27、試験番号 D96-024）

本薬の 7 日間投与における有効性と安全性を標準薬であるセフロキシム アキシテル（CXM-AX）の 10 日間投与と比較検討することを目的として、急性細菌性副鼻腔炎患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回 7 日間、または CXM-AX250mg1 日 2 回 10 日間とされた。

本試験には 471 例（本薬群 238 例、CXM-AX 群 233 例）が登録され、安全性解析対象例は治験施設が不適格施設のため 9 例、初診以降来院しなかった 1 例を除外し、461 例（本薬群 232 例、

CXM-AX 群 229 例)とされた。また、有効性解析対象例は 87 例(本薬群 47 例、CXM-AX 群 40 例)が除外され、384 例(本薬群 191 例、CXM-AX 群 193 例)とされた。なお、主な除外理由については必須データの欠落又は不採用、スケジュール違反等であった。

有効性については、主要評価項目である総合臨床効果の有効率は本薬群 80.6%(154/191 例)、CXM-AX 群 91.2%(176/193 例)であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬群 51.3%(119/232 例)、CXM-AX 群 44.1%(101/229 例)であり、頻度の高かった有害事象(5%以上)は頭痛(本薬群 4.7%、CXM-AX 群 5.7%)、嘔気(本薬群 15.1%(35/232 例)、CXM-AX 群 6.1%(14/229 例))、下痢(本薬群 11.2%(26/232 例)、CXM-AX 群 6.6%(15/229 例))、めまい(本薬群 5.2%(12/232 例)、CXM-AX 群 3.1%(7/229 例))であった。

標準薬との比較試験 2 (添付資料ト - 28、試験番号 0116)

本薬の 7 日間投与における有効性と安全性を標準薬である CXM-AX の 10 日間投与と比較検討することを目的として、急性細菌性副鼻腔炎患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験がフランス、ドイツ他において 19■■年■■月~19■■年■■月に実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回 7 日間、または CXM-AX 250mg1 日 2 回 10 日間とされた。

本試験には 498 例(本薬群 244 例、CXM-AX 群 254 例)が登録され、安全性解析対象例は同意撤回 4 例、初診以降来院しなかった 1 例を除外し、493 例(本薬群 242 例、CXM-AX 群 251 例)とされた。また、有効性解析対象例は 62 例(本薬群 33 例、CXM-AX 群 29 例)が除外され、436 例(本薬群 211 例、CXM-AX 群 225 例)とされた。なお、主な除外理由については投与期間不足、選択/除外基準違反等であった。さらに、細菌学的効果解析対象例は 224 例(本薬群 109 例、CXM-AX 群 115 例)であった。

有効性については、主要評価項目である投与終了時における臨床効果は本薬群 96.7%(204/211 例)、CXM-AX 群 90.7%(204/225 例)であった。また、細菌学的効果は投与終了時における「消失」及び「推定消失」を合わせた菌消失率を基準に判定され、本薬群 94.5%(103/109 例)、CXM-AX 群 83.5%(96/115 例)であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬群 43.4%(105/242 例)、CXM-AX 群 35.1%(88/251 例)であり、頻度の高かった有害事象(5%以上)は腹痛(本薬群 4.5%(10/242 例)、CXM-AX 群 4.0%(7/251 例))、下痢(本薬群 11.2%(23/242 例)、CXM-AX 群 6.0%(15/251 例))であった。

標準薬との比較試験 3 (添付資料ト - 29、試験番号 100107)

本薬の 10 日間投与における有効性と安全性を標準薬である CXM-AX の 10 日間投与と比較検討することを目的として、急性細菌性副鼻腔炎患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験が米国において、19■■年■■月~19■■年■■月に実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回朝、CXM-AX250mg1 日 2 回朝夕、投与期間は 10 日間とされた。

本試験には 542 例(本薬群 267 例、CXM-AX 群 275 例)が登録され、安全性解析対象例は初診以降来院しなかった 5 例を除外し、537 例(本薬群 263 例、CXM-AX 群 274 例)とされた。また、有効性解析対象例は 85 例(本薬群 44 例、CXM-AX 群 41 例)が除外され、457 例(本薬

群 223 例、CXM-AX 群 234 例) とされた。

有効性については、主要評価項目である投与終了時における臨床効果は本薬群 89.7% (200/223 例)、CXM 群 89.3% (209/234 例) であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬群 47.9% (126/263 例)、CXM-AX 群 40.9% (112/274 例) であり、頻度の高かった有害事象 (5%以上) は頭痛 (本薬群 8.4% (22/263 例)、CXM-AX 群 5.8% (16/274 例))、嘔気 (本薬群 11.0% (29/263 例)、CXM-AX 群 4.0% (11/274 例))、下痢 (本薬群 7.6% (20/263 例)、CXM-AX 群 6.2% (17/274 例))、めまい (本薬群 6.1% (16/263 例)、CXM-AX 群 3.3% (9/274 例)) であった。

標準薬との比較試験 4 (添付資料ト - 30、試験番号 0161)

本薬の 10 日間投与における有効性と安全性を標準薬である CXM-AX の 10 日間投与と比較検討することを目的として、急性細菌性副鼻腔炎患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験がフランス、ドイツ等において、19■■年■■月~19■■年■■月に実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回、または、CXM-AX250mg1 日 2 回朝夕、投与期間は 10 日間とされた。

本試験には 497 例 (本薬群 246 例、CXM-AX 群 251 例) が登録され、安全性解析対象例は治験薬未投与 1 例を除外し、496 例 (本薬群 245 例、CXM-AX 群 251 例) とされた。また、有効性解析対象例は 58 例 (本薬群 29 例、CXM-AX 群 29 例) が除外され、439 例 (本薬群 217 例、CXM-AX 群 222 例) とされた。なお、主な除外理由についてはスケジュール違反、併用禁止薬の使用等であった。さらに、細菌学的効果解析対象例は 158 例 (本薬群 86 例、CXM-AX 群 72 例) であった。

有効性については、主要評価項目である治癒判定時における臨床効果は本薬群 93.5% (203/217 例)、CXM-AX 群 94.6% (210/222 例) であった。また、投与終了時における細菌学的効果は、本薬群 97.7% (84/86 例)、CXM 群 94.4% (68/72 例) であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬群 33.1% (81/245 例)、CXM 群 29.1% (73/251 例) であり、頻度の高かった有害事象 (5%以上) は下痢 (本薬群 9.8% (24/245 例)、CXM-AX 群 6.4% (16/251 例)) であった。

一般試験 1 (添付資料ト - 31、試験番号 D96-023)

本薬の 7 日間投与における細菌学的効果検討例を集積することを目的として、急性細菌性副鼻腔炎患者を対象とした一般臨床試験が米国において 19■■年■■月~19■■年■■月に実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回、投与期間は 7 日間とされた。

本試験には 372 例が登録され、安全性解析対象例は治験薬の服薬が確認されなかった 1 例を除外し、371 例とされた。また、有効性解析対象例は必須データの欠落又は不採用等で 58 例が除外され 336 例とされ、細菌学的効果解析対象例は 74 例とされた。

有効性については、主要評価項目である総合臨床効果の有効率は 80.4% (270/336 例) であった。また、治癒判定時における細菌学的効果は 86.5% (64/74 例) であった。

安全性について、有害事象の発現率は 50.7% (188/371 例) であり、頻度の高かった有害事象 (5%以上) は頭痛 10.0% (37/371 例)、出血 8.9% (33/371 例)、嘔気 11.3% (42/371 例)、下痢 5.7% (21/371 例) であった。

一般試験 2 (添付資料ト - 32、試験番号 100131)

本薬の 400mg1 日 1 回、10 日間投与における細菌学的効果検討例を収集することを目的として、急性細菌性副鼻腔炎患者を対象とした一般臨床試験が米国において 19■■年■■月～19■■年■■月に米国において実施された。

本試験には 434 例が登録され、全例が安全性解析対象例とされた。また、有効性解析対象例は必須データの欠落又は不採用等で 84 例が除外され 350 例、細菌学的効果解析対象例は 72 例とされた。

有効性については、主要評価項目である治癒判定時における臨床効果は 91.4% (299/327 例) であった。

安全性について、有害事象の発現率は 50.9% (221/434 例) であり、頻度の高かった有害事象 (5%以上) は頭痛 5.8% (25/434 例)、嘔気 13.1% (57/434 例)、下痢 6.5% (28/434 例)、鼻炎 4.6% (20/434 例) であった。

5) その他の感染症 (適応外疾患)

複雑性尿路感染症 (添付資料ト - 33、試験番号 0121)

本薬の有効性と安全性について、標準薬であるオフロキサシンと比較検討することを目的として、複雑性尿路感染症患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験が欧州諸国、エストニア等において 19■■年■■月～19■■年■■月に実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回またはオフロキサシン (OFLX) 200mg1 日 2 回、投与期間は 7～14 日間とされた。

本試験には 447 例 (本薬群 218 例、OFLX 群 229 例) が登録され、全例が安全性解析対象例とされた。また、有効性解析対象例は 69 例 (本薬群 29 例、OFLX 群 40 例) が除外され、378 例 (本薬群 189 例、OFLX 群 189 例) であり、主な除外理由についてはスケジュール違反、必須データの欠落及び不採用、投与期間不足等であった。

有効性評価は細菌学的効果を基に実施され、投与終了時における有効率は、本薬群 58.0% (80/138 例)、OFLX 群 67.6% (92/136 例) であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬群 50.0% (109/218 例)、OFLX 群 45.9% (105/229 例) であり、頻度の高かった有害事象 (5%以上) は頭痛 (本薬群 6.0% (13/218 例)、OFLX 群 2.6% (6/229 例))、下痢 (本薬群 5.0% (11/218 例)、OFLX 群 3.5% (8/229 例))、嘔気 (本薬群 7.8% (17/218 例)、OFLX 群 3.5% (8/229 例))、めまい (本薬群 6.0% (13/218 例)、OFLX 群 3.9% (9/229 例))、泌尿・生殖器系障害 (手術) (本薬群 2.8% (36/218 例)、OFLX 群 6.1% (42/229 例)) であった。

単純性骨盤内炎症性疾患 (添付資料ト - 34、試験番号 0118)

本薬の有効性と安全性をシプロフロキサシン/ドキシサイクリン/メトロニダゾールの併用療法と比較検討することを目的として、単純性骨盤内炎症性疾患患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験が、19■■年■■月～19■■年■■月に欧州諸国、南アフリカ共和国等において実施された。

用法・用量は、本薬 400mg1 日 1 回、ドキシサイクリン 100mg1 日 2 回・メトロニダゾール

400mg1日3回・投与初日はシプロフロキサシン 500mg を単回経口投与、投与期間は14日間とされた。

本試験には684例(本薬群351例、併用療法群333例)が登録され、安全性解析対象例は治験薬の服薬が認められなかった15例を除外し、669例(本薬群343例、併用療法群326例)とされた。また、有効性解析対象例は250例(本薬群119例、併用療法群130例)が除外され、434例(本薬群232例、併用療法群202例)とされた。

有効性については、主要評価項目である投与終了時における臨床効果は本薬群96.6%(224/232例)、併用療法群98.0%(198/202例)であった。

安全性について、有害事象の発現率は本薬群50.4%(173/343例)、併用療法群60.1%(196/326例)であり、頻度の高かった有害事象(5%以上)は腹痛(本薬群4.7%(16/343例)、併用療法群9.2%(30/326例))、無力症(本薬群4.7%(17/343例)、併用療法群4.6%(15/326例))、頭痛(本薬群6.1%(21/343例)、併用療法群7.7%(25/326例))、嘔気(本薬群17.5%(60/343例)、併用療法群25.8%(84/326例))、嘔吐(本薬群3.8%(13/343例)、併用療法群11.7%(38/326例))、下痢(本薬群8.5%(29/343例)、併用療法群7.7%(25/326例))、めまい(本薬群5.5%(19/343例)、併用療法群3.7%(12/326例))であった。

国内第 相試験

1) 市中肺炎を対象とした比較試験(ブリッジング試験)(添付資料ト-35、試験番号300026)

本試験はブリッジング試験として、ブリッジング対象試験である米国における標準薬との比較試験(試験番号D96-026、添付資料ト-19)と同一の治験実施計画書を用いて、20■■年■■月から20■■年■■月の間に、市中肺炎患者を対象とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法、用量は、本薬400mgを1日1回、レボフロキサシン(LVFX)1回100mgを1日3回、投与期間は10日間とされた。

試験方法に関する国外のブリッジング対象試験との主な相違点([]かっこ内は対象試験の方法)は下記の通りであった。

- 年齢：20歳以上79歳以下[18歳以上の成人患者]
- 対照薬：レボフロキサシン1回100mg1日3回[クラリスロマイシン1回500mg1日2回]
- 除外基準：副腎皮質ステロイド(プレドニゾン換算で10mg/日を越える全身投与または吸入)の継続治療が必要な患者[対象試験では、禁止されていない]
- 併用禁止薬剤：副腎皮質ステロイド・ - グロブリン製剤・コロニー刺激因子・プロピオン酸系/フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤・ワルファリン・シクロスポリン・スルフォニル尿素系血糖降下剤[対象試験では、これらの薬剤は禁止されていない]
- クラミジアの診断：PCR法[対象試験では挙げられていない]
- 副次的評価項目
総合細菌学的効果、投与終了(中止)7日後の臨床効果、細菌学的効果[対象試験では、投与終了21~28日後]、投与終了時(中止時)の臨床効果、細菌学的効果、投与開始3日後の臨床効果、細菌学的効果[対象試験では挙げられていない]

などであった。

本試験には302例が本薬群149例、LVFX群153例が割り付けられ、全例が安全性解析対象例とされた。また、本薬群において1例が被験者の登録ミス(未登録)のため最大の解析(ITT)

対象から除外された。なお、有効性解析対象例は選択/除外基準違反 19 例（本薬群 10 例、LVFX 群 9 例）、併用禁止薬の使用 18 例（本薬群 11 例、LVFX 群 7 例）、投与期間不足 13 例（本薬群 8 例、LVFX 群 5 例）等の理由により 56 例（18.5%）（本薬群 32 例、LVFX 群 24 例）を除外した 246 例（本薬群 117 例、LVFX 群 129 例）とされた。さらに、細菌学的効果解析対象例は 86 例（本薬群 40 例、LVFX 群 46 例）であった。

有効性解析対象例における人口統計学的及び他の基準値の特性については、臨床症状及び検査所見のうち「悪寒の有り」に関して、本薬群 49.6%（58/117 例）、LVFX 群 65.1%（84/129 例）で、群間に不均衡が認められたが（ $p=0.029$ 、Cochran-Mantel-Haenszel test）、臨床効果に及ぼす影響は大きなものではないとされた。また、その他の項目については群間に不均衡が認められなかった。

有効性について、主要評価項目である投与終了時及び投与終了時 7 日後の効果を総合した総合臨床効果では、本薬群 94.0%（110/117 例）、LVFX 群 94.6%（122/129 例）が「有効」とされ、有効率の差（本薬群 - LVFX 群）は、-0.80%（95%信頼区間；[-6.28%, 4.68%]）であり、下限値が-10%を超えていたため、本薬群の LVFX 群に対する非劣性が示された。

また、副次的評価項目である投与終了時及び投与終了時 7 日後の効果を総合した総合細菌学的評価では、本薬群 92.3%（36/39 例）、LVFX 群 82.6%（38/46 例）であった。

さらに、原因菌毎の細菌学的効果については、グラム陽性菌では本薬群 100.0%（19/19 例）、LVFX 群 82.8%（24/29 例）であり、グラム陰性菌では本薬群 86.4%（19/22 例）、LVFX 群 86.4%（19/22 例）、合計本薬群 92.7%（38/41 例）、LVFX 群 92.7%（43/51 例）であった。なお、*S.pneumoniae* では本薬群 100.0%（14/14 例）、LVFX 群 85.7%（18/21 例）、*H.influenzae* では本薬群 100.0%（14/14 例）、LVFX 群 85.7%（12/14 例）、*M.catarrhalis* では本薬群 80.0%（4/5 例）、LVFX 群 100.0%（5/5 例）、*S.aureus* では本薬群 100.0%（2/2 例）、LVFX 群 85.7%（6/7 例）であった。

安全性について、有害事象の発現率は、本薬群 36.2%（54/149 例）、LVFX 群 33.3%（51/153 例）であった。また、個々の器官分類での発現率については、両群共に消化管障害が最も多く認められた（本薬群 15.4%（23/149 例）、LVFX 群 14.4%（22/153 例））。さらに、頻度の高かった有害事象（5%以上）は頭痛（本薬群 3.4%（5/149 例）、LVFX 群 5.2%（8/153 例））、下痢（本薬群 5.4%（8/149 例）、LVFX 群 5.2%（8/153 例））であった。なお、頻度は高くないが本薬群において心臓・血管系障害として、動悸 2 例、動悸・頻脈及び発作性心房細動各 1 例に認められた。有害事象により投与を中止した症例は 14 例（本薬群 10 例、LVFX 群 4 例）で認められた。

重篤な有害事象を発現した症例は 8 例（本薬群 6 例、LVFX 群 2 例）であり、本薬群では BOOP（器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎）、肺小細胞癌、血清クレアチニンの上昇、薬剤性腎障害・肺腺癌、誤嚥性肺炎及び肺気腫の悪化の各 1 例、LVFX 群では末梢神経障害の悪化及び右下葉無気肺であった。死亡例は本薬群において肺腺癌による 1 例のみであったが、治験薬との因果関係は否定されたとされている。

2) 呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験（添付資料ト - 36、試験番号 300027）

呼吸器感染症に対して本薬 400mg の 1 日 1 回投与における有効性及び安全性を検討することを目的として、20■■年■■月から 20■■年■■月の間に、細菌性あるいは非細菌性急性上気道感染症、

非細菌性肺炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染を対象とした投与期間 7 日間のオープン（非盲検非対照）試験が実施された。

本試験には 205 例が登録され、選択/除外基準違反（2 例）、治験薬未投与（3 例）の計 5 例が除外され、安全性解析対象例は 200 例とされた。なお、有効性解析対象例は 149 例であり、除外された 56 例（27.3%）についての、主な除外理由は選択/除外基準違反 36 例（非細菌性肺炎が疑われていたが、最終的に細菌性肺炎と診断されたため）、途中で降来院せず 7 例等であった。

有効性については、投与終了時（中止時）の臨床効果で評価され、有効率は 94.0%（140/149 例）であった。なお、疾患別臨床効果の有効率については、急性上気道感染症 98.3%（57/58 例）、非細菌性肺炎 100%（26/26 例）、慢性呼吸器疾患の二次感染 87.7%（57/65 例）であった。

安全性について有害事象の発現率は 43.5%（87/200 例）であり、頻度の高かった有害事象（5%以上）は肝機能検査異常 8.5%（17 例）、下痢 7.5%（15 例）、頭痛及び腹痛 5.0%（10 例）であった。また、重篤な有害事象は 3 例（1.5%）あり、投与を中止した下痢、多発性脳膿瘍及び脳梗塞・左網膜中心動脈閉塞症の各 1 例であったが、下痢以外は本薬との因果関係は否定された。なお、投与終了後 7 日目に多発性脳膿瘍により死亡例が 1 例認められたが、本薬との因果関係は否定されたとされている。

3) 皮膚科領域感染症を対象とした一般臨床試験（添付資料ト - 37、試験番号 300046）

皮膚科領域感染症に対して本薬 400mg の 1 日 1 回投与における有効性及び安全性を検討することを目的として、20 年 月 から 20 年 月 までの間、一般細菌による皮膚科領域感染症（表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症）患者を対象とした投与期間 7 日間のオープン（非盲検非対照）試験が実施された。

本試験には 160 例が登録され、治験薬未投与の 1 例が除かれ、安全性解析対象例は 159 例とされた。なお、有効性解析対象例は 147 例であり、除外された 13 例（8.1%）についての、除外理由は途中で降来院せず（7 例）、選択/除外基準違反及び服薬不遵守（各 2 例）、投与期間不足及び治験薬未投与（各 1 例）であった。また、細菌学的効果解析対象例は 123 例であった。

有効性については、投与終了後（中止時）の臨床効果で評価され、有効率は 72.8%（107/147 例）であった。なお、疾患別臨床効果の有効率については、表在性皮膚感染症 84.1%（37/44 例）、深在性皮膚感染症 78.3%（54/69 例）、慢性膿皮症 47.1%（16/34 例）であった。

また、投与終了後（中止時）における細菌学的効果についての有効率は、75.6%（93/123 例）であり、疾患別臨床効果では、表在性皮膚感染症 76.9%（30/39 例）、深在性皮膚感染症 77.8%（42/54 例）、慢性膿皮症 70.0%（21/30 例）であった。

安全性については有害事象の発現率は 33.3%（53/159 例）であり、頻度の高かった有害事象（5%以上）は下痢、嘔気及び消化不良が、それぞれ 5.7%（9 例）であった。なお、重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。

< 審査センターでの審査の概略 >

審査センターは主として以下のような検討を行った。

1) 臨床的位置づけについて

審査センターは、本薬の臨床的位置づけについて、他のニューキノロン系抗菌薬及びその他の

経口抗菌薬と比較した上での申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

呼吸器感染症の原因微生物は多様であり、日本呼吸器学会が発表した「呼吸器感染症に関するガイドライン：成人市中肺炎診療の基本的考え方（2000年3月10日発行）」では患者背景・臨床症状・末梢血白血球数・胸部レントゲン写真・喀痰グラム染色などからマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎を主とした非定型肺炎と細菌性肺炎の鑑別を行うよう推奨している。しかし、開業医では十分な検査が行えない可能性があり、非定型肺炎及び細菌性肺炎ともに有効性が期待できる抗菌薬を第一選択薬として使用する必要があると考えている。また前出のガイドラインによると、原因微生物が判明した場合、インフルエンザ菌、クレブシエラ、モラクセラ・カタラーリスあるいは嫌気性菌による軽症から中等症の市中肺炎に対してはニューキノロン系抗菌薬が、PRSPを含む肺炎球菌感染症に対してはニューキノロン系抗菌薬のうち、抗肺炎球菌活性の良好なスパルフロキサシン及びトスフロキサシンが選択薬剤の一つとして挙げられており、本薬はこれらの原因菌に対して他のニューキノロン系抗菌薬と同等の抗菌力を示すので、原因菌がこれらの菌である場合、医療機関を問わず選択抗菌薬の一つになりうるものとする。

審査センターは、本薬について、海外の用量で用いることにより、国内において安全性に問題がないか、申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

今回の国内ブリッジング試験で得られた安全性成績を見ると、本薬では腹痛、下痢及び嘔吐などの消化器系の副作用がレボフロキサシンと比較して高く、臨床使用に際して注意が必要であると考えられるが、これらの副作用は本薬の投与中無処置で、あるいは投与中止及び抗潰瘍薬、止瀉薬や制吐薬の投与により消失しており、忍容性に問題はないと考えられた。また、有害事象による投与中止例、重篤な有害事象発現及び心臓・血管系有害事象発現例が本薬群で多く見られたが、安全性プロファイルはレボフロキサシンと比較して臨床上劣るものではないと考えられた。また、本薬が1999年9月にドイツで上市されて以来、従来のニューキノロン系抗菌薬で知られている安全性プロファイルから予想できないような副作用は見られていない。

審査センターは、国内第 相試験において、対照薬であるレボフロキサシンと比較して副作用発現率が高く、投与中止や対症療法等の処置が必要となる症例が散見されたこと、心臓・血管系有害事象や神経系有害事象等の重篤になり得る有害事象が認められること及び治験薬副作用・感染症症例報告書においてこれらの有害事象に加え、アナフィラキシーなどについても集積されつつあることから、有効性の観点から申請者の考えは了承できるものの、安全性については更なる検討が必要であり、類薬との使用選択においてはそのリスクベネフィットを勘案した上で投与決定がなされるべき薬剤であるとする。（4）安全性についての項参照）

2) 用法、用量について

本薬の開発において、国内においては第 相試験を行わず国外の臨床推奨用量 400mg、1日1回が採用されている。AUIC (AUC/MIC) 125以上を満たすことが用量設定の根拠とされているが、200mg1日1回と400mg1日1回の間でこの根拠を満たすものの割合がどの程度となるのか推定するよう、申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

200mg (12例)、400mg (34例) に対して、その AUIC を検討したところ、MIC₉₀ 値 0.1 にて 200mg で 100% (12/12例) 400mg で 100% (34/34例)、MIC₉₀ 値 0.2 にて 200mg で 50% (6/12例) 400mg で 100% (34/34例)、MIC₉₀ 値 0.39 にて 200mg で 0% (0/12例) 400mg で 56% (19/34例) で 125 を上回った。0.2 を越える MIC 値にまで 400mg では効果が期待されるこ

とより、本薬の臨床推奨用量を 400mg、1 日 1 回とする妥当性があるとした。

また、審査センターは皮膚組織中及び体液中濃度が肺組織中濃度と比較して低いことを踏まえ、皮膚科領域の用量設定の根拠を呼吸器領域と同じ「AUIC 125 以上」とすることの妥当性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、皮膚組織の間質液中濃度は肺組織中濃度と比較して低いが、検体の採取法や被験者（前者は健康成人、後者は気道感染症患者）の違いを勘案すると一概に比較はできない、と回答した。

審査センターは、炎症部位では血流が多いことから、非炎症組織に比べ、薬物濃度が高くなる可能性もあり、被験者の相違による影響が出るとすれば、逆に感染患者の組織において高濃度となる可能性があるものとする。皮膚科領域感染症を対象とした国内一般臨床試験における全般改善度及び細菌学的効果は各々、表在性皮膚感染症において 86.4% (38/44 例) 及び 76.9% (30/39 例)、深在性皮膚感染症において、78.3% (54/69 例) 及び 77.8% (42/54 例)、慢性膿皮症において 52.9% (18/34 例) 及び 70.0% (21/30 例) であった。これらの有効率は必ずしも高いとは言えず、皮膚科領域感染症に対する本剤の有効性については、専門協議において議論する必要があると考える。

次に審査センターは、本剤は 1 回用量である 400mg が 1 錠となる製剤であるため、用量調節ができないことから、体格差やハイリスク患者等の因子により臨床使用上問題となることがないか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験における有害事象及び副作用の発現率を体重群別に検討したところ、全体では体重の低い症例ほど発現率が高いという傾向が認められたものの、男性と女性に分けて体重別の副作用発現率について比較してみると、男性及び女性ともにそのような傾向は認められなくなったことから、体重自体と副作用発現率との間には相関がないと考えられた。年齢別有害事象発現率では、65 歳未満：38.1% (142/373 例)、65～74 歳：38.8% (33/85 例)、75～79 歳：42.5% (17/40 例)、80 歳以上：20.0% (2/10 例) であり、75～79 歳で他の年齢群に比しやや高い発現率を示し、血管障害及び呼吸器系障害の発現率型の年齢より高かったが、いずれも臨床的に問題となるような有害事象ではなかった。また、本薬は肝/胆道系及び腎を介して排泄されるが、重度の腎障害患者及び透析患者においても本薬のみ変化対の薬物動態には影響がみられなかった。肝機能障害患者については、重度の肝障害患者では、肝機能が維持されていれば、軽～中等度の肝機能障害患者と同様に未変化体濃度の推移に影響はないが、肝の代謝機能がほぼ完全に損なわれているような場合には、代謝障害あるいは代謝速度の遅延により未変化体血漿中濃度が著しく増加するおそれがあるため、重度の肝障害患者に対する投与は禁忌とすることとした。以上のことから、低体重者、高齢者、腎障害患者、軽～中等度の肝障害患者に関しては、臨床使用上、特に用量調節の必要はないと考えられる。

審査センターは、国内における用量設定については十分に検討がなされたとはいえず、また、低体重者及び高齢者における副作用発現率が高くなることを踏まえると、海外に比べて平均体重が低く、高齢者の比率が多い国内では、海外と同用量の設定では、安全性に懸念が残ること、さらに肝機能障害等を伴う高齢者における考察はなされていないことから、承認にあたっては十分な安全性の検討が必要であると考え。(4) 安全性について、用量と安全性の関連についての項参照) また、申請者の「男性と女性に分けて <中略> 体重自体と副作用発現率との間には相関がないと考えられた」との考察は妥当性を欠くものと判断している。なお、申請された用

量の妥当性については専門委員の意見を踏まえた上で、判断したいと考えている。

3) 有効性について

対照薬との有効性の差について

国内第 相比較対照臨床試験の治験実施計画段階で、申請者は 5%の有効率の差を見込んでいたが、試験結果は同程度であった。この点を踏まえ、審査センターは、対照薬と比較した本薬の有効性の差を 5%と見込んだ根拠についての説明するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、本試験の目標症例数を設定するにあたり、本薬の有効率については海外で実施された市中肺炎を対象とした第 相臨床試験成績にて、また対照薬レボフロキサシンの有効率については細菌性肺炎を対象とした国内第 相二重盲検比較試験（以下、レボフロキサシン第 相試験）成績より設定を行った。前者の 4 試験の総合臨床効果における有効率 94.8%、92.9%、92.9%、89.4%より、本薬の有効率は少なくとも 90%は得られ、また対照薬においては、細菌性肺炎を対象にした臨床試験には院内感染が含まれていたが、経口剤が適用される肺炎例では有効率に差はないと考え、同試験での有効率 85.3%を参考に市中肺炎に対する有効率を 85%と想定した、との回答がなされた。

ブリッジング試験の被験者とレボフロキサシン第 相試験の被験者を比較すると、性別、体重、入院及び外来の別、基礎疾患及び合併症の有無について大きな差は見られなかったが、60 歳以上の被験者が前者では 26%であったのに対し、後者では 43%を占めていた。また、分離された原因菌の MIC の分布について両者で大きな差はなかった。一般に高齢者は基礎疾患や生理機能低下などにより十分な治療効果が得られない可能性が若年者に比べ高いと思われることから、ブリッジング試験の有効率（94.6%）とレボフロキサシン第 相試験の有効率に差が生じたと、申請者は考察した。

審査センターは、この回答を了承した。

細菌学的効果について

審査センターは、細菌学的効果では本薬群 92.7%(38/41 株)、レボフロキサシン群 82.6%(38/46 例)と本薬群が高くなったのに対し、臨床効果では本薬群 94.0% (110/117 例)、レボフロキサシン群 94.6% (122/129 例)とほぼ同程度であったことについて、申請者の見解を求めた。

これに対し、細菌学的効果の判定が可能であった本薬群 39 例とレボフロキサシン群 46 例について総合臨床効果と総合細菌学的効果の関係を検討したところ、本薬群では 97.4% (38/39 例) 及び 92.3% (36/39 例)、レボフロキサシン群では 91.3% (42/46 例) 及び 80.4% (37/46 例) であり、本薬群で高い有効性を示していた。このうち、総合臨床効果では「有効」と判定されたが総合細菌学的効果は「存続」であった症例は本薬群で 2 例、レボフロキサシン群で 5 例であった。本薬群では、投与開始 3 日後及び 10 日間投与終了時に消失が確認され臨床症状及び所見が改善し、投与終了 6 日後には臨床症状の消失及び CRP、白血球数の正常化がみられたものの、投与終了 6 日後の追跡調査時に原因菌であった *K. pneumoniae* が検出された症例と、治験期間を通じて *H. parainfluenzae* が分離された症例であった。一方、レボフロキサシン群では、5 例中 4 例は、原因菌 (*S. pneumoniae* 2 例、*S. aureus* 及び *H. influenzae* 各 1 例) が投与終了時には一旦消失したが、追跡調査時の検査で再度同一菌種が分離された症例であり、十分な除菌効果が得られなかつ

ったものと推察された、と申請者は回答した。

審査センターは、臨床効果と細菌学的効果に乖離があった要因は、両群共に追跡調査時の菌の再出現または菌が継続的に分離された症例によるものであり、その症例数の差は抗菌力が反映された結果である可能性があると判断し、この回答を了承した。

次に審査センターは、本薬の特長とされている肺炎球菌等のグラム陽性菌に対する抗菌力、ペニシリンまたはマクロライド耐性肺炎球菌に対する抗菌力について、臨床試験結果においてどのように示されているか申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

肺炎球菌、MSSA 及び化膿レンサ球菌の臨床分離株に対する MIC₉₀ はそれぞれ 0.1 ~ 0.5µg/mL、0.05 ~ 0.2µg/mL 及び 0.1 ~ 0.5µg/mL であり、国内臨床試験の原因菌として分離された肺炎球菌、黄色ブドウ球菌及び化膿レンサ球菌に対する細菌学的効果はそれぞれ 96.0% (24/25 株)、80.5% (33/41 株) 及び 100% (10/10 株) であった。また、ペニシリン耐性肺炎球菌及びマクロライド耐性肺炎球菌の臨床分離株に対する MIC₉₀ は 0.1 ~ 0.39µg/mL 及び 0.5µg/mL であり、国内臨床試験ではペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (0.1 ~ <2µg/mL : PISP) 12 株、ペニシリン耐性肺炎球菌 (2µg/mL : PRSP) 1 株が認められ、これら 13 株はいずれも消失し、臨床効果はいずれも「有効」と判定された。海外臨床試験においても、PISP 及び PRSP における菌消失率は、84.6% (22/26 株) 及び 91.3% (21/23 株)、クラリスロマイシン耐性肺炎球菌 (1µg/mL) でも 96.0% (24/25 株) の菌消失率が認められた。以上、国内外臨床試験において肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌に対して治療効果が認められ、ペニシリンまたはクラリスロマイシン耐性肺炎球菌に対しても同様に高い菌消失率及び有効率が得られたことは、本薬の特長が反映された結果であると考えられた。

審査センターは、以上の回答を了承した。

4) 安全性について

対照薬との安全性の違いについて

国内第 Ⅲ 相比較対照臨床試験において、有害事象による投薬中止及び重篤な有害事象 (特に心臓・血管系) が対照薬群より本薬群に多く見られたことから、審査センターは、対照薬と比較した本薬の安全性についての申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

有害事象発現率は本薬群 36.2% (54/149 例)、対照薬 (LVFX) 群 33.3% (51/153 例) で、心臓・血管系の有害事象は本薬群 4 例 (2.7%)、対照薬群 1 例 (0.7%) と本剤群に多かった。本薬群の内訳は、動悸 2 例、動悸・頻脈及び発作性心房細動各 1 例であった。動悸 2 例については一過性でその後治験薬投与継続をしたが再発はなく、因果関係はないとされている。また動悸・頻脈 1 例も一過性ではあったが、科学的に否定できる情報がないことより、「関係あるかもしれない」とされている。発作性心房細動を起こした 1 例については、投与終了翌日に発現し、抗不整脈薬投与により同日に消失した。当該患者は以前からアルコールの過飲により発作性心房細動を生じたことがあり、治験薬との因果関係はないとされた。これより、心臓・血管系の有害事象のうち、本薬との関連が否定できなかったのは 1 例だったとされた。また、国外臨床試験において、本薬 400mg 投与群の心臓・血管系の副作用発現率は 1.2% (47/4,008 例) であり、対照薬の 1.1% (42/3,689 例) と差は認められなかった。

有害事象による投与中止例は、本薬群で 10/149 例 (6.7%)、対照薬 (LVFX) 群 4/153 例 (2.6%) であった。本薬群での内訳は、GOT・GPT の上昇 2 例、肝機能障害、下痢・嘔吐、下痢、薬剤性腎障害、血清クレアチニン値の上昇、肺腺癌、BOOP (器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎)、薬剤性肺臓炎及び顔面湿疹各 1 例であった。このうち、本薬との関連が否定されたのは肺腺癌のみであった。その他の有害事象については、併用薬の関与も否定はできないが、薬剤性の有害事象を否定できない症例であった。

審査センターは、当該臨床試験において発現した有害事象のうち、因果関係の否定された症例について、その理由が必ずしも科学的根拠をもつとはいえないことから、因果関係の有無に関わらず全有害事象をもとに比較を行うべきであると考え。この点を踏まえ、審査センターは、有害事象による投与中止及び重篤な有害事象 (特に心臓・血管系) が対照薬群より本薬群に多く見られたものと判断している。

他のニューキノロン系抗菌薬との安全性の違いについて

審査センターは、本薬の安全性について、他のニューキノロン系抗菌薬と比較検討するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

ニューキノロン系抗菌薬特有の有害事象として光線過敏症、テオフィリン、非ステロイド性消炎鎮痛剤をはじめとする各種薬剤との相互作用、また近年、QT 延長及び心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む) が重大な副作用として報告されている。

光線過敏症については、動物実験において光毒性は軽度であり、また光過敏性試験 (ト - 11) でプラセボと比較して最小紅斑量の変化率に有意な減少は見られなかった。また、国外試験において、本薬との因果関係が否定できない光線過敏症は 5,623 例中 3 例 (0.05%) と少数であったことより、本薬の光線過敏症に関するリスクは低い。

テオフィリン、非ステロイド性消炎鎮痛剤等との相互作用については、テオフィリン・プロベネシド・ワルファリン・ジゴキシン・グリベンクラミド等において、臨床薬理試験 (ヘ - 43 ~ 53) の結果、临床上考慮すべき薬物動態的相互作用が認められなかった。

QT 延長及び心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む) については、1996 年から 2001 年に報告された Torsades de pointes の 1 千万人あたりの報告件数はシプロフロキサシン 0.3 件、オフロキサシン 2.1 件、レボフロキサシン 5.4 件、ガチフロキサシン 27 件であった。本薬はこの期間に約 140 万人に処方されたが、Torsades de pointes の報告はなかったとされている。しかし、1999 年 9 月にドイツで上市されて以来 2002 年 5 月までに使用患者推定 1200 万人に対して Torsades de pointes が 5 例報告されたため、1 千万人あたりの報告件数は 4.2 件となり、オフロキサシン、レボフロキサシンと同程度であると考え。単回投与試験においては健康成人において、本薬 400mg の QTc 延長の程度はレボフロキサシン 500mg と比較して大きかったが、1 日 1 回 10 日間の反復投与ではスパルフロキサシン 200mg と比較して小さかった。米国で実施された市販後調査で集積された 18,409 例においては Torsades de pointes の報告はなかった。従って、本薬の投与により QTc 延長は認められており、不整脈のある患者では慎重に投与する必要があるが、Torsades de pointes を含む心室性頻拍の発現リスクを増大させる可能性は低いと考える。

ニューキノロン系抗菌薬に共通してみられるその他の副作用としては、下痢、嘔気、腹痛などの消化器症状、発疹などの過敏症状、めまい、頭痛などの精神・神経系症状が挙げられる。国内第 Ⅱ 相二重盲検比較試験 (ブリッジング試験) において、本薬群は、レボフロキサシン群より腹

痛、下痢及び嘔吐の発現率が高かったが、安全性プロファイルがレボフロキサシンに劣るものではないと考えられた。

市販後の臨床試験として慢性気管支炎の急性増悪を対象としたレボフロキサシンとの二重盲検比較試験があり、本薬 400mg × 1/日とレボフロキサシン 500mg × 1/日が比較された。副作用発現率は本薬群 24.3%、レボフロキサシン群 24.8%であり、有害事象による投与中止例及び重篤な有害事象発現例の比率に違いはなかった。器官分類別では嘔気、嘔吐は本薬群に多く（本薬群 7.4%、1.7%、レボフロキサシン群 5.0%、0.3%）、便秘がレボフロキサシン群に多かった（本薬群なし、レボフロキサシン群 1.7%）。また精神・神経系障害では本薬投与群でめまいの発現がより高く（本薬群 3.7%、レボフロキサシン群 2.0%）、不眠はレボフロキサシン群で高かった（本薬群 0.3%、レボフロキサシン群 1.3%）。

また、総説論文にて示されたガチフロキサシンの安全性データと比較すると、本薬 400mg × 1/日、ガチフロキサシン 400mg × 1/日の主な副作用については、嘔気（本薬 8.2%、ガチフロキサシン 8%）、下痢（本薬 5.7%、ガチフロキサシン 4%）、頭痛（本薬 5.7%、ガチフロキサシン 4%）、めまい（本薬 2.9%、ガチフロキサシン 3%）と間接比較ではあるが特に高いという傾向は示されていない。

以上より、本薬は腹痛、下痢及び嘔吐等の消化器系の副作用は従来のニューキノロン系抗菌薬に比較して高く、臨床使用に際して注意する必要があるが光線過敏症、テオフィリン、非ステロイド性消炎鎮痛剤をはじめとする各種薬剤との相互作用、また近年、QT 延長及び心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）の発現リスクは低いと考えられる。

審査センターは、薬物相互作用や光線過敏症に関するリスクについては類薬の安全性プロファイルから大きく逸脱するものではないと考えるものの、申請者が回答の根拠として提示している対照薬のデータは日本の承認用量を上回った用量におけるデータであり、これらの対照薬の副作用発現率は、日本においては提示されている数値より低くなる可能性があること、海外における開発段階の臨床比較試験では、複雑性尿路感染症に対する本薬 400mg × 1/日とオフロキサシン 200mg × 2/日の二重盲検比較試験の結果から、器官分類別の副作用発現率が、消化管障害（嘔気、嘔吐）及び精神・神経系障害（めまい）に関して本薬群でやや高い傾向が認められることから、安全性プロファイルは必ずしも類薬と同等でない可能性があるものとする。特に QT (c) 延長を含む心血管系有害事象に関する検討は慎重になされた上で、その安全性について考察されるべきであるとする。（心血管系有害事象についての項参照）

用量と安全性の関連について

審査センターは国外試験の本薬 200mg 投与群と 400mg 投与群について、重篤度別に副作用の発現件数及び発現率を集計し、副作用プロファイルを比較考察するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験の安全性解析対象例における副作用の発現率は、200mg/日投与群 21.2%（118/556 例）、400mg/日投与群 27.1%（1373/5067 例）で、400mg/日投与群において若干高値を示した。これらの副作用発現率を重篤度別にみると、非重篤と判断された副作用の発現率は 200mg/日投与群 20.1%（112/556 例）、400mg/日投与群 26.5%（1342/5067 例）であったのに対し、重篤と判断された副作用の発現率は 200mg/日投与群 1.1%（6/556 例）、400mg/日投与群 0.6%（31/5067 例）であった。ただし、器官分類別に重篤な副作用の発現率をみると、呼吸器系障害については

200mg/日投与群で 1 例も重篤なものは認められなかったのに対し、400mg/日投与群では 0.2% (9/5067 例) に認められた。しかしながら、その内訳は原疾患の悪化によるものと否定し得なかった。また、有害事象により投与を中止した症例は、200mg/日投与群 5.4% (30/556 例)、400mg/日投与群 4.5% (227/5067 例) で、用量の増加によりその頻度が高くなるような傾向は認められなかった。死亡例についてみると、200mg/日投与群では 6 例 (1.1%) の報告があり、そのうち因果関係の否定されなかったものは市中肺炎患者で最終投与 4 日後に呼吸不全により死亡した 1 例のみであった。一方、400mg/日投与群では 16 例 (0.3%) の死亡が報告され、そのうち因果関係の否定されなかったものは、市中肺炎患者で投与開始翌日に心呼吸停止により死亡した 1 例、同じく市中肺炎患者で最終投与 48 日後に気管支癌疑いにより死亡した 1 例及び慢性気管支炎の急性増悪患者で肺炎を来し最終投与翌日に死亡した 1 例の計 3 例であった。次に、市中肺炎を対象とした用量確認試験において投与中止となった症例は、200mg/日投与群 22.6% (52/230 例)、400mg/日投与群 22.7% (51/224 例)、対照群(クラリスロマイシン) 18.8% (42/224 例) であり、投与群間で著差は認められなかった。このうち、効果不十分による中止例は 200mg/日投与群 4.7% (11/230 例)、400mg/日投与群 3.1% (7/224 例)、対照群(クラリスロマイシン) 1.8% (4/224 例) であった。また、慢性気管支炎の急性増悪を対象とした用量確認試験においても 200mg/日投与群に比べて 400mg/日投与群で有害事象による投与中止率が高くなる傾向は認められず、効果不十分による中止率は市中肺炎に対する試験と同様、400mg/日投与群で僅かながら低かった。以上のことから、本薬 200mg/日投与と 400mg/日投与との間で有害事象及び副作用の種類、発現率に大きな差は認められず、400mg/日投与の安全性プロファイルは 200mg/日投与に比して劣るものではないと考えられた。さらに、400mg/日投与群では 200mg/日投与群に比べて効果不十分による中止率が僅かながら低くなることが示唆された。

審査センターは、これらの検討は海外試験をもとに行われたものであり、市中肺炎を対象とした国内ブリッジング試験においては、400mg/日の 1 用量のみが検討されていることから、国内における用量設定の妥当性については検討が不十分であると考え。特に、海外試験においても、消化管障害 (200mg/日投与群 12.2% (68/556 例)、400mg/日投与群 18.1% (918/5067 例)) 及び精神・神経系障害 (200mg/日投与群 2.9% (16/556 例)、400mg/日投与群 5.5% (279/5067 例)) については、400mg 群/日投与群での発現率が高い傾向にあり、有害事象の種類によっては用量の増加に伴って副作用の発現率が増加する可能性があるため、海外に比べ平均体重の低い国内の人口を対象とした場合、その頻度がどれほど増加するのかは現時点で予期できないものとする(体重と安全性の関連についての項参照)。なお、この点については専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

体重と安全性の関連について

審査センターは、体重別有害事象発現率について国内外における比較を求め、申請者は以下のとおり回答した。

国外臨床試験では、体重と有害事象発現率との間に一定の傾向は認められず、また、器官分類毎にみても低体重の症例ほど有害事象発現率が高くなるような傾向はみられず、患者の体重は有害事象の発現率に特に影響を及ぼさないことが示された。国内臨床試験では、体重が 60kg 未満の各群での有害事象発現率が 5~10% 高く、器官分類別にみると、一般的全身障害、消化管障害、精神・神経系障害、皮膚・皮膚付属器障害では、体重が低い群ほど有害事象発現率が高いという

傾向がみられた。また、男性と女性に分けて副作用発現率を算出したところ、男性で 22.0% (63/286 例)、女性で 30.6% (68/222 例) であり、さらに体重別にみると、体重と副作用発現率との関連はまったく認められなかったことから、国内臨床試験全体でみられた傾向は、男性に比べて副作用発現率が高かった女性が体重の低い方に分布していたことによると推察され、体重自体と副作用発現率との間に相関はないと考える。

国内外臨床試験における体重別有害事象発現率 (% (例))

体重 (kg)	30-<40	40-<50	50-<60	60-<70	70-<80	80
国外臨床試験	14.3 (1/7)	46.1 (77/167)	50.1 (411/821)	46.9 (533/1137)	45.8 (483/1055)	46.8 (864/1847)
国内臨床試験	50.0 (5/10)	41.7 (53/127)	40.7 (72/177)	34.5 (39/113)	28.8 (15/52)	35.7 (10/28)

国内臨床試験における性別・体重別副作用発現率 (% (例))

体重 (kg)	30-<40	40-<50	50-<60	60-<70	70-<80	80
男性	33.3 (1/3)	32.4 (12/37)	17.2 (15/87)	22.5 (20/89)	21.7 (10/46)	21.7 (5/23)
女性	42.9 (3/7)	28.9 (26/90)	35.6 (32/90)	20.8 (5/24)	16.7 (1/6)	20.0 (1/5)

審査センターは、国内臨床試験について、性別に分けて副作用発現率を検討した結果をもとに体重との相関がないとする申請者の主張は不適當であり、国内臨床試験の結果からは体重が低い群で有害事象発現率が高くなる傾向は否定できないものとする。また、海外に比べ国内では平均体重が低く、低体重者も多いことから、海外に比べ有害事象・副作用発現率が高くなるおそれがあると考え。したがって、ブリッジング試験において、海外臨床試験における安全性に関する成績については、発現するおそれのある副作用の種類は参考となるものの、有害事象・副作用発現率はそのまま国内に外挿することは不適當であるとする。

心血管系有害事象について

審査センターは、本薬申請以降に集積された Torsades de pointes を含めた心伝導系の副作用に関する状況の報告とそれに関する考察を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

2003 年 4 月 18 日現在における重篤な心伝導系における副作用の発現例数の内訳は、上室性不整脈 54 例、心室性不整脈および心停止 44 例 (うち Torsades de pointes 12 例)、心伝導障害 5 例 (うち QT 延長症候群 2 例)、心拍異常 NEC146 例であった。

また臨床的考察として、本薬単回経口投与時の QT 間隔に対する影響を検討した試験結果で、すべての変動が 60msec 未満であったこと、また国外第 Ⅲ 相臨床試験で行った C_{max} が予想される時刻における心電図測定では CPMP ガイドラインで定義されている有意と考えられる QTc 延長の発現頻度が本薬 400mg 投与で 2.7% (21/787 例) であり、クラリスロマイシンでの 3.7% (5/136 例) およびその他の対照薬での 2.2% (17/759 例) と特に差は見られなかった。国内外で実施し

た臨床試験および国外の市販後調査で集積された約 60,000 例では Torsades de pointes は認められなかった。これまでに報告された Torsades de pointes の多くは元々心臓に危険因子を有していた患者であり、本薬が Torsades de pointes の誘因となる心室性不整脈の発現に関与した可能性はあると考えられる。また、徐脈、心室性頻脈、心室性不整脈及び心停止等の報告症例についても、本薬の QT 延長作用が関与した可能性が考えられる。なお、本薬は欧米に於いて推定投与患者数は 1800 万人を越えており、これらの事象の発現リスクを増大させる可能性は低いと考えられる。

審査センターは、No.0163 試験において、QT (c) が用量依存的に延長していること、最大延長例が 400mg 経口投与群で 478.4msec、800mg 経口投与群で 457.5msec と臨床的に問題とされる 460msec を越えた例があり危険性を否定できないこと、また、本薬は米国において QT 延長作用検討の際の陽性対照薬とされている点を踏まえると、本薬が QT 延長の発現リスクが低いという申請者の主張は妥当ではないと考える。また、Torsades de pointes については、海外の市販後調査の結果においても認められており、国内での使用を考慮した場合は、少なくともその頻度や発現リスクについて明らかにされた上で検討される必要があるものとする。なお、この点については、専門委員の意見を踏まえた上で再度検討する必要があると考える。

アナフィラキシーについて

審査センターは、治験薬副作用・感染症症例報告書においてアナフィラキシー反応等の過敏症に関する報告が集積されつつある状況にあること、CCDS (Company Core Data Sheet) 及び米国添付文書の市販後の有害事象報告においても当該副作用が記載されていることから、市販後の状況を踏まえた上でアナフィラキシーの発現リスクについて再考するよう申請者に求めた。この際、アナフィラキシーもしくはアレルギーは、具体的な局所症状(喘息・低血圧など)で集計された場合、正確にその発現頻度を反映し得ない可能性があることから、これらの報告のうち申請者側でアレルギー反応、アナフィラキシー反応あるいはアナフィラキシーショックと判断した症例の有無について確認した上で、アナフィラキシーと判断した基準についても示すよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

報告事象名がアナフィラキシー反応等の過敏症とは異なっても、申請者側でアレルギー反応、アナフィラキシー反応あるいはアナフィラキシーショックと判断した場合の基準は以下のものである。

・アレルギー反応：下記の局所症状のうち、2 つ以上の異なる病状が認められたもの。
蕁麻疹、血管浮腫、喉頭浮腫、結膜浮腫、顔面浮腫、舌浮腫、浮腫、声門痙攣、掻痒、発疹、多形紅斑

・アナフィラキシー反応：アレルギー反応と判断された症例で、更に下記の全身性症状のうちいずれかの症状が認められたもの。あるいは局所症状が 1 つであっても、何らかの全身症状が見られたもの。

喘息、低血圧、失神、ショック、腹痛、下痢、不安、激越、神経過敏、頻脈、呼吸困難

・アナフィラキシーショック：アナフィラキシー反応と判断された症例で、意識消失あるいは重度の低血圧が認められたもの。

これにより発売以来集積された報告を集計した結果は、アレルギー反応 330 件 (1.96 件/10 万人) アナフィラキシー反応 (ショックを含む) 248 件 (1.48 件/10 万人) アナフィラキシーショック 61 件 (0.36 件/10 万人) であった。他のキノロン系抗菌薬による過敏症については、シプロ

フロキサシンにおける市販後のアナフィラキシー反応の自発報告例に関する文献があり、その頻度は12件/972,000処方、1.2件/10万人であったとされる。本薬のアナフィラキシー反応の報告頻度1.48件/10万人は、シプロフロキサシンと比較して特にならなかった、としている。

審査センターは、申請者が比較対照としているシプロフロキサシンのデータは文献報告であり、単純に比較検討することは適切ではないと考える。また、文言の違いにより集計データが分散していることから、アナフィラキシー反応の報告頻度(1.48件/10万人)のみをもって比較検討することは妥当ではなく、アレルギー反応、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、過敏症などとして報告された症例の総計を踏まえると類薬よりもその発現リスクが著明に増加する可能性が危惧される。従って、この点については検討方法についても再度考察される必要があり、本剤使用の適応にあたっては、慎重に投与決定がなされる必要があると考える。なお、この点については、専門協議での議論が必要であるとする。

神経系有害事象について

審査センターは、錯感覚など神経系障害の副作用発現率が高いことに関して、海外で進行中の治験において認められた現時点での頻度を示した上で、類薬と比較検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬400mg/日投与例において集積された例における副作用発現率を見ると、副作用は25.3%(2,013/7,971例)に認められ、精神・神経系障害は5.0%であった。その内訳は、めまい(2.5%)、神経過敏(0.6%)、不眠(0.5%)、等であり、錯感覚(異常感覚、感覚過敏、口周囲感覚異常)は13例(0.2%)に認められた。レボフロキサシンを対照薬として実施された、二重盲験比較試験2試験(いずれも慢性気管支炎の急性増悪を対象とし、投与量は本薬400mg/日、レボフロキサシン500mg/日であった。)では、精神・神経系障害の副作用発現率は、本薬群で4.5%(26/574例)、レボフロキサシン群で4.0%(23/581例)であった。症状別では、めまいが本薬群2.3%、レボフロキサシン群1.4%、不眠が本薬群0.3%、レボフロキサシン群1.4%で、本薬群で錯感覚に該当するものは認められなかった。また国内のブリッジング試験では、精神・神経系障害として、本薬群ではめまい1例、レボフロキサシン群ではめまい3例、離人症(頭部浮遊感)2例であった。これらの試験成績においては、本薬がレボフロキサシンと比較して、錯感覚などの神経系障害の副作用発現頻度が特に高いという傾向は示されていない。

審査センターは、錯感覚や無嗅覚などについて治験薬副作用・感染症症例報告書において症例が集積されつつある状況を踏まえ、本治験の結果のみをもって神経系障害の発現率は高くはないとする申請者の検討は不十分と考え、現在までに入手した中枢神経系障害に関する報告を集計して示すよう申請者に求めた。申請者は、2003年4月18日現在の入手例に基づく集計を示した。

この集計における中枢神経系副作用の報告は、海外584例、国内1例の計585例で、比較的多く認められた事象は、失神72例、痙攣59例、浮動性めまい44例、無嗅覚39例、振戦38例、味覚消失29例、頭痛27例、意識消失25例、味覚異常19例、錯感覚18例などであった。本邦の「使用上の注意」には原則としてCCDSに記載のある副作用のうち、発現率が0.1%以上のものを記載している。失神についてはCCDSに記載されているが、その発現頻度は外国の市販後データに基づくと0.01%~0.1%であり、本邦における「使用上の注意」への記載の要否について検討中である。無嗅覚についてもCCDSに記載されており、今後の集積状況を勘案し、必要に応じて、添付文書に追記を行う予定である。

審査センターは、失神、無嗅覚、錯感覚等については、市販後のデータであることからその発生頻度は不明であるものの、治験薬副作用・感染症症例報告書において確実にその症例数が集積されつつある状況を踏まえると、これらの事象についてはその発現リスク等について更に検討を行う必要があるものとする。

死亡例について

国内試験において治験中の死亡例は2例あり、肺腺癌、多発性脳膿瘍であった。いずれも因果関係は否定されている。

国外試験において治験中の死亡例は22例あり、200mg群で6例、400mg群で16例であった。疾患では市中肺炎が16例、慢性気管支炎の急性増悪、単純性皮膚及び皮膚組織感染症、複雑性尿路感染症で各2例であった。このうち、本薬との因果関係が否定できなかった症例は予期せず死亡（市中肺炎、女25歳）、気管支癌（疑い）（市中肺炎、男73歳）、突然死（市中肺炎、女75歳）、呼吸不全（市中肺炎、男88歳）、肺炎（慢性気管支炎の急性増悪、女78歳）であった。急性膵炎（慢性気管支炎の急性増悪、男79歳）という死亡例が報告されているが、因果関係は否定されている。

審査センターは、急性膵炎の原因は不明のままであり、必ずしも因果関係を否定できないのではないかと考える。また、呼吸不全や肺炎で死亡した症例については、死亡の原因が本薬と直接の関連はないものの、本薬が有効でなかったことが間接的に影響を与えている可能性は否定できないものとする。

5)ブリッジング試験について

原因菌の分布及び対照薬の違いについて

国内外ブリッジング試験において原因菌の分布が、*H.influenzae*（国内22%、国外16%）についてはほぼ同程度であったが、*C.pneumoniae*（国内2%、国外34%）、*M.pneumoniae*（国内34%、国外16%）については国内外で差を認めた。審査センターは、国内外で原因菌の分布（特にクラミジアの頻度）が異なること及び対照薬が異なることが、ブリッジング試験として両試験結果を比較する上で支障とはならないかについて、申請者の見解を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

原因菌の分布について申請者は、両試験の非定型菌検出有無別の細菌学的効果は、検出例について国内95.8%、国外95.5%、非検出例について国内93.5%、国外94.5%と大きな差はない。また、主要原因菌に対する細菌学的効果は*S.pneumoniae*国内14/14例（100%）、国外17/17例（100%）、*H.influenzae*国内14/14例（100%）、国外22/23例（95.7%）であった。非定型菌では*M.pneumoniae*国内21/22例（95.5%）、国外23/24例（95.8%）、*C.pneumoniae*国内1/1例、国外47/51例（92.2%）と有効性はともに高く、差異は見られなかったことから、原因菌の分布の違いは、両試験成績を比較する上で特に支障はない、との回答がなされた。

両試験の対照薬が異なる点について申請者より、市中肺炎を対象にした国内ブリッジング試験における対照薬は、主要原因菌であるインフルエンザ菌等の一般細菌だけでなく、非定型菌に対しても抗菌力があるマクロライド系あるいはニューキノロン系抗菌薬の中から選択することが妥当と考えた。国外ブリッジング対象試験では海外における標準的治療薬であるクラリスロマイシ

ンが選択されているが、国内における用法・用量は国外に比べて低いため、主要原因菌のうちインフルエンザ菌等に対しては効果が不十分と思われた。そのため、適応を有してはいないものの非定型菌に対しても強い抗菌力をもつレボフロキサシンの方が、市中肺炎に汎用されており、その標準的治療薬といえることから対照薬として選択した、との回答がなされた。

審査センターは、この回答を了承した。

投与終了後観察期間の違いについて

国外ブリッジング対象試験では、有効性の主要評価項目として、治験薬投与終了後 21～28 日後の追跡調査時の臨床効果を加味して、総合臨床効果が行われた。これに対して国内ブリッジング試験では投与終了 7 日後の臨床効果を採用している。

審査センターは、両試験の投与終了後観察期間の違いが総合効果判定におよぼす影響について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」に基づいて、肺炎において治療終了後 1 週間程度の観察が適当と考え、また国外ブリッジング対象試験にて治験投与終了時の臨床効果と総合臨床効果との間の有効率の差がわずかであり、投与終了後 3～4 週間で治験薬の有効性が大きく異なることはないと考え、観察期間を設定した。

国内ブリッジング試験で、総合臨床効果における本薬のレボフロキサシンに対する非劣性が証明され、総合臨床効果における有効率の点推定値及び主要原因菌に対する菌消失率について国内外で類似していることが示された。また、安全性については国内において、本薬の有害事象として腹痛・下痢・嘔吐などの消化器症状がレボフロキサシンよりも発現率が高かったが、重篤とされた例はなく、本薬の安全性プロファイルは臨床上レボフロキサシンに劣らないと判断した。

審査センターは、臨床的な有効性を判断するためには、海外と同様に追跡調査時の臨床効果を考慮する必要があると考える。国内の臨床試験においては、臨床評価法（案）に基づいて、1 週間程度の観察で評価を行うことは許容できるものとするが、ブリッジング試験として国内外の臨床試験結果を比較するためには、国内試験においても可能な限りの症例において海外と同様に追跡調査を行うことが必要であったと考える。以上より、有効性については国内ブリッジング試験と国外ブリッジング対象試験との間で大きく異ならないと考え、有効性のデータについては外挿が可能と考えた。しかし、対照薬との安全プロファイルの同等性については、対照薬の国外における承認用量が違ふことにより本薬の安全性が既存薬と同等であることを説明できず、また本薬が国内外で同一用量であり、対象患者の体重差などポピュレーションの差により薬物動態に差が生じることが予想されるため、特に有害事象の発現率について外挿する事は難しいと考えられた。この点についてはどのデータを外挿し、またそのデータをどのように評価するかを専門協議に諮ったうえで検討したいと考える。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、GCP 逸脱症例については治験総括報告書に挙げられており、適切な対応が取られていることから、提

出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査が行われた結果、一部の臨床試験において、被験者の治験参加への適格性に問題があると判断された事例及び被験者の治験参加への適格性の確認が不十分であった事例が認められ、治験の実施体制に対し若干の問題点が指摘されたものの、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと審査センターは判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下のとおり判断した。

本薬は、国内第 Ⅰ 相比較試験においてレボフロキサシンと同程度の有効性を有し、肺炎球菌を含むグラム陽性菌やペニシリン及びクラリスロマイシン耐性肺炎球菌に対する有効性が示されていることから、有効性については一定の評価ができるものとする。しかし、安全性については、過敏症（アナフィラキシー反応等）、心・血管系障害（QT 延長等）、神経系障害等の懸念があり、また、海外と同用量が設定されているため、海外と比べ国内では平均体重が低いことから国内におけるリスクが高くなること、低体重者及び高齢者では特にリスクが高くなることから、本薬のリスクとベネフィットに関する専門協議での意見を踏まえて、承認の可否を判断したいと考える。

審査報告(2)

平成 17 年 8 月 10 日

1. 申請品目

[販売名] アベロックス錠 400mg
[一般名] 塩酸モキシフロキサシン
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 9 月 30 日

2. 審査内容

専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本品目にかかる専門協議は旧医薬品医療機器審査センターにおいて行われ、専門協議及び同は医薬品医療機器総合機構(以下、機構)において行われたが、本報告書においては一括して、機構の名称を使用した。

1) 本剤の安全性について

本剤についてはアナフィラキシー反応等の過敏症や QT 延長等の懸念があることから、本剤の安全性について専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より、以下のような意見が述べられた。本剤については、海外で実施された種々の臨床試験成績が存在するものの、薬剤に対する民族差要因については不明瞭な点も多い。科学的エビデンスや遺伝子解析等が集積中である現在、白色人種を中心とした試験成績を以って、日本人に対する本剤の安全性を判断することは困難である。日本人ないしは人種的に近親なアジア系人種における評価が必要である。また、欧米人に比して低体重の日本人においては、欧米人より血中濃度が高くなることが予測されること、用量依存的な QT 延長作用が認められていること、高濃度暴露が薬剤感作のリスク上昇を誘引し、有害事象の中で最も多い薬疹発現頻度の増加に繋がる可能性があること等が危惧される。欧米において、アナフィラキシー様反応の発現頻度は開発段階では他の抗菌薬と差がないが、市販後に 61 件のアナフィラキシーショックが報告されており、特別な注意を払う必要がある。アナフィラキシー関連の反応については、治験において正確にその発現頻度などを集計・予測することは困難であり、治験段階において更なる検討は困難であると考えられるものの、QT 延長作用に関する検討については治験段階においても更なる検討の実施が可能であると考えられる。

機構は、これらの専門委員の意見を踏まえ、再度、検討を行った。その結果、アナフィラキシーについては、臨床試験による検討は困難であると考えられるものの、QT 延長作用に関する検討については、現状の検討では不十分であると考えられる。すなわち、本剤は化合物としては明らかに QT 延長作用を有することが判明しているにもかかわらず、その安全性に関する本邦における検討は、健康若年成人男子を対象としたもののみであり、リスクが高いと考えられる高齢者や女性における検討は実施されていない。本剤の投与対象としては、男性のみならず女性も同程度含まれると考えられること、年齢層としては若年者よりは高齢者が多いと思われることから、高齢者や女性における QT 延長に関する検討は承認までの間に実施、評価されるべきも

のであると考える。

2) 用法・用量について

機構は、今般、申請された用法・用量の妥当性について、専門委員に尋ねた。

これに対し、専門委員から以下のような意見が述べられた。本邦において実施された臨床試験では、1日1回400mgの1用量のみが用いられており、他の用法・用量による試験成績が存在していない。この用法・用量は、PK/PD解析の結果及び海外承認用量から設定されたものであるが、欧米人に比べ平均体重が低い日本人においては、用量を減量する必要性も考えられ、1回用量400mg以下を用いた臨床試験が実施されていない点は不十分であると考えられる。実際、提出された資料より、体重が少ない症例ほど血中濃度が高くなり、また、副作用発現率も高くなる傾向が認められている。高齢者についても血中濃度上昇傾向、副作用発現率増加傾向が認められており、体重補正や高齢者に対する適正用量の検討が必要であると考えられる。

機構は、これらの専門委員の意見、並びに、日本人はドイツ人健康成人男子に比べ高度暴露を受けるという試験結果が得られているにもかかわらず、用量を400mgの1用量とする妥当性について申請者の考えを求めた。

これに対し、申請者は、高齢者については機構の指摘通り、高度暴露を受けられる可能性があることから、低体重の高齢者等に対しては1回200mgへの減量を考慮することが必要であると述べた。

機構は、この回答に対し以下の通り考える。申請者は、機構からの高齢者への用量調節に関する照会に対し、錠剤に割線を入れ、半分に割ることで半量投与を推奨したが、高齢者と非高齢者間の薬物動態の差は2倍にも及ぶものではない。よって、高齢者における用量を非高齢者の半量とした場合には、高齢者における暴露量が非高齢者に比べ低くなり、十分な効果が得られない可能性がある。そこで、機構は、高齢者に対する本剤の減量規定として、有効性評価も視野に入れた上で半量の200mgを高齢者に対する推奨投与量として設定する妥当性についてデータを基に説明するよう申請者に求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

日本人健康成人における年齢層別薬物動態は下表の通りであり、男性、女性ともC_{max}やAUC_{tau}において年齢による差は認められていない。なお、女性では男性よりやや高い暴露レベルとなっているが、体重で補正した値には差が無いことから、男女間の暴露量の差は体重に起因するものと考えられる。

age	Young		Middle-aged		Elderly		
	male	female	male	female	male	female	
gender							
n	10	9	10	10	10	10	
AUC _{tau}	mg*h/L	58.2 / 1.18	60.0 / 1.21	48.2 / 1.12	59.8 / 1.16	53.4 / 1.21	62.8 / 1.11
AUC _{tau,norm}	kg*h/L	8.84 / 1.19	8.11 / 1.18	8.09 / 1.19	8.14 / 1.20	8.31 / 1.27	8.16 / 1.14
C _{max}	mg/L	4.85 / 1.22	5.30 / 1.21	3.99 / 1.15	5.08 / 1.13	4.48 / 1.16	5.48 / 1.09
C _{max,norm}	kg/L	0.74 / 1.14	0.72 / 1.18	0.67 / 1.19	0.69 / 1.13	0.70 / 1.19	0.71 / 1.14
t _{max}	h	1.5 (1 - 3)	2 (1 - 4)	1 (1 - 4)	2 (1 - 4)	1 (1 - 2)	2 (1 - 3)
t _{1/2}	h	12.6 / 1.19	10.3 / 1.12	12.1 / 1.18	10.4 / 1.17	12.4 / 1.18	11.0 / 1.10

AUC_{tau,norm} = AUC_{tau} / (dose ÷ body weight), C_{max,norm} = C_{max} / (dose ÷ body weight)
geometric mean / geometric sd, median (range) for t_{max}

また、安全性については国内臨床試験で集積された安全性解析対象症例505例について年齢

層別副作用発現率をみると、< 65歳で26.8%(99/370例)、65-74歳で22.4%(19/85例)、75-79歳で30.0%(12/40例)、80歳で0%(0/10例)であり、群間に差は認められなかった。以上のことから、高齢者において副作用発現リスクが増加する可能性は低いと考える。

なお、体重についても、国内臨床試験成績について解析を実施したところ、 C_{max} 及び AUC_{tau} とも体重が軽い患者においては高値を示すという結果が得られたが、その差は下表の通り、1.1~1.3倍程度の差であり、用量調節が必要と思われるような差異は認められなかった。副作用発現率については、体重の軽い症例ほど副作用発現率が高いという結果が得られており、40kg未満の症例では、副作用が認められた4例のうち3例が高齢者であった。

本薬 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与時の定常状態における体重群別の C_{max} 及び AUC_{tau}

体 重 (kg)	40 ~ < 50 kg	50 ~ < 60 kg	60 ~ < 70 kg	70 ~ 80 kg
n	8	30	12	9
C_{max} (mg/L)	5.74/1.11	5.01/1.18	4.49/1.12	4.02/1.21
AUC_{tau} (mg·h/L)	66.8/1.06	57.3/1.20	52.8/1.16	52.7/1.18

Geometric mean/geometric sd

国内臨床試験における器官分類毎の体重群別副作用発現率

体 重 (kg)	30 ~ < 40	40 ~ < 50	50 ~ < 60	60 ~ < 70	70 ~ < 80	80
安全性解析対象例数	10	127	176	112	52	27
副作用発現例数	4 (40.0%)	38 (29.9%)	47 (26.7%)	25 (22.3%)	11 (21.2%)	5 (18.5%)

以上の結果並びに肝機能障害、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響（機構注：審査報告(1)へ項参照）より、各々のリスクファクターが本剤の薬物動態に及ぼす影響はそれほど顕著ではなく、いずれか一つを有していても臨床使用上、特に用量調節の必要はないと考える。しかしながら、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、複数のリスクファクターを有する患者では、本剤の血中濃度が更に上昇する恐れがあること、40kg未満の副作用発現例4例のうち3例が高齢者であったことから高齢で体重が40kg未満の患者では1回200mgの1日1回投与が推奨されたと考える。よって、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」欄に「体重が40kg未満の高齢者では、低用量（200mg）を用いるなど慎重に投与すること。」を追記する。なお、1回200mg、1日1回投与の臨床試験成績については、海外臨床試験成績があり、安全性・有効性とも対照薬（クラリスロマイシン）に対する非劣性が検証されている。

機構は、上記の申請者の見解について以下の通り考える。

想定される影響因子のうち、体重については、薬物動態のみならず副作用発現率等からもその影響の度合いが比較的大であることは示されており、低体重の患者において用量を調節することは妥当であると考え。しかしながら、現在の申請者の提案は、40kg未満の症例4例のうち3例が高齢者であったことを以って、体重因子のみならず、年齢（高齢者/非高齢者）の因子をも併せ持つ患者のみを減量の対象としているが、この点についての妥当性は乏しいと考え

る。しかしながら、申請者が述べるとおり、高齢者においては加齢に伴う代謝臓器の機能低下などが認められることは否定できず、得られている試験成績からは、非高齢者であっても低体重の場合には減量を考慮すべきと考えられることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」については、「体重が 40kg 未満の患者では、低用量（200mg）を用いるなど慎重に投与すること。特に高齢者においては加齢に伴う生理機能の低下等も考えられることから注意すること。」など低体重患者全般に注意を促す記載が必要であると考ええる。

減量規定について、半量の 200mg においてもその有効性・安全性が確認されているとされているが、本剤の薬物動態は線型性を示していることから、本剤 200mg 投与時の C_{max} 及び AUC は 400mg 投与時の各々の値より低値となっており、MIC が比較的高値を示す菌に対しては、200mg 投与では十分な効果が得られない可能性も高い。場合によっては、本剤を減量するより、他の薬剤を選択する方が有用となることも在り得ると考える。よって、これまでに得られている試験成績等から PK/PD 解析を実施し、本剤 200mg 投与時の薬物動態はどの程度であり、MIC がどの程度までの菌であればその有用性が期待できるかなどの情報について医療従事者向けに十分情報提供していく必要があると考える。

3)ブリッジングについて

機構は、本邦におけるクリニカルデータパッケージへの海外臨床試験成績の外挿性について専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より以下の意見が述べられた。ブリッジングの対象となった海外試験における対照薬はクラリスロマイシンが用いられているのに対し、国内ブリッジング試験ではクラリスロマイシンと系統（class）、作用機序が異なるレボフロキサシンが使用されていること、国内では欧米に比べ低体重患者や高齢者の割合が高いことから、安全性評価の外挿は不適切である。また、薬物動態の観点からは、日本人とドイツ人との間では、体重補正しないと薬物動態が異なるにもかかわらず、同一用量を使用することとしており、臨床使用時における薬物動態の類似性が確認できているとは言い難い。

以上の意見を踏まえ、機構は、対照薬の相違、暴露量の相違などから、安全性のみならず、有効性についても、その完全な外挿は困難であり、海外データはあくまでも参考として評価することとした。

4)リスク・ベネフィットについて

機構は、申請された各種適応症における本剤の必要性について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員からは以下のような意見が述べられた。肺炎球菌等の呼吸器感染症起炎菌に対し、優れた抗菌力を有するキノロン系薬（respiratory quinolone）として既にガチフロキサシンが本邦において使用されているが、ガチフロキサシンについては、血糖異常の副作用が問題となっており、高齢者や血糖異常のある患者では使用し難いこと、本剤は主たる呼吸器感染症起炎菌に対する抗菌力や組織移行性からみてガチフロキサシンに続く respiratory quinolone として、有効性が期待されることから、そのベネフィットはリスクを上回ると考える。皮膚科領域については、海外の市販後調査において多くのアナフィラキシー反応が報告されており、また、1日1回投与による高濃度暴露から、スティーブンス・ジョンソン症候群等の副作用が懸念され、また、組織移行性や抗菌力から判断して、既存薬と比較し、特に優れた

点も見受けられないことから、そのニーズは低く、予測されるリスクを考慮すると、ベネフィットよりリスクの方が上回ると考えられる。よって、承認する場合においても、リスクよりもベネフィットが上回ると考えられる領域において、本邦の医療環境における日本人に対する安全性を確認した後に、皮膚科領域感染症の効能・効果が承認されることが適切であると考え。

機構は、呼吸器感染症については、本剤は呼吸器への優れた組織移行性や市中肺炎の主たる起炎菌への抗菌力、また臨床試験成績における臨床効果・細菌学的効果等から、ベネフィットがリスクを上回ると考える。しかし、皮膚科領域感染症については、臨床試験成績についても臨床効果・細菌学的効果とも、その有効率は芳しくなく、本剤の安全性とのバランスを考慮した場合、リスクの方が大きいと考えられる。よって、皮膚科領域感染症については、日本人における本剤の安全性が、ある程度明らかになった段階で使用すべきであると考え。

以上のような議論の結果、本剤については、下記のような観点から、予期される安全性の問題があるにもかかわらず、日本人における十分な検討がなされているとは言えないことから、提出された資料のみを以って、本剤を承認することは出来ないと機構は判断した。

- ・ 提出されたデータパッケージではブリッジングは成立しないと考えること
 - 日本人における適正用量の検討が不十分であること
 - 申請者は高齢者等に対しては、200mg への減量を提案しているが、200mg へと減量する根拠がないこと
- ・ 日本人における QT 延長作用に関する検討が不十分であること
 - 心臓のチャネル等において民族差が提唱されてきていること
 - 日本人のデータとして提示されたデータは平均年齢 23 歳と著しい若年成人男子によるもののみであり、リスクが高いとされる女性、高齢者に関するデータがないこと
 - 非臨床試験において QT 延長作用は濃度依存性が認められている。体重補正を実施しない場合、ドイツ人に比して日本人の方が高濃度に暴露されることから、日本人でのリスクが高いと考えられること
- ・ アナフィラキシーなど QT 延長作用以外にも安全性上の懸念があること

よって、本剤については、QT 延長作用等に関する安全性確認や、日本人における適正用量の検討が必要であり、これらが実施され、今般申請された内容で問題がないことが確認された場合には、承認も不可能ではないと機構は考えた。

機構は、申請者にこの旨を伝え、議論を重ねたが、申請者は、この判断を納得出来ないとし、面接審査会を開催するに至った。

面接審査会においては、主として、本剤の安全性に関する議論を行った。

ブリッジングが成立しないという機構の見解に対し、申請者は以下のように反論した。

日本人と米国人との間については、薬物動態の類似性が認められており、また、日本人とドイツ人との間については、体重補正を実施すれば薬物動態の類似性が確認されていることから、欧米人と日本人の間に薬物動態の類似性は認められると判断する。

これに対し、機構は、以下のように考える。

米国人と日本人の間では薬物動態の差は認められていないが、ドイツ人との間では、体重補正を実施しなくては、薬物動態の類似性は認められておらず、また、なぜ米国人とドイツ人の間でこのような差異が認められたのかについては、依然不明である。更に、既存のデータから、体重 50kg 以下の患者においては有害事象発現率が高いという結果も得られている。このような状況下では、欧米人より低体重患者が多い日本人における安全性・有効性について欧米人のデータを以って評価することは困難である。

また、QT 延長に関する機構の見解に対しては、申請者は以下のように述べた。

QT 延長については、国内において健康成人男子を対象とした試験を実施しており、また、海外臨床試験においては、健康成人男子のみならず、高齢者、女性、肝機能障害患者を対象とした試験において心電図測定を実施している。その結果、QT 延長が認められた症例があるものの、基準値の範囲内であること、性差は認められていないことから、日本人における本剤の QT 延長作用は、既提出のデータにより評価可能であると考え。これに対し、機構は以下の通り考える。

本剤の投与対象としては、その適応症より高齢者が多く含まれることが予測される。高齢者における QT 延長作用については、海外において実施された試験成績が提出されているが、その平均体重は $72.2 \pm 10.7\text{kg}$ (ト - 40) と日本人の高齢者より高体重であり、海外における高齢者のデータを日本人の高齢者に外挿することは困難である。また、薬物による QT 延長作用については、人種差や性差等が示唆されているにもかかわらず、ハイリスクとされている女性におけるデータが日本人については存在しない。海外データにおいては、性差は認められなかったとされているが、日本人においても性差がないかについては予測不可能であり、実際に検討を実施する必要がある。更に、国内の反復投与試験（健康成人男性対象、1 回 400mg 1 日 1 回 7 日間）においては、6 例中 1 例において投与前(422 msec)から投与後(452msec)に 30 msec 延長した被験者があり、申請者は、「臨床的に有意な QTc 延長」ではなかったと述べているが、1997 年に EMEA が公表した “The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. (Ref.3901, CPMP/986/96, London 1997)” に準拠して判断すると、「臨床的に有意な QTc 延長」と判定されるべき症例（QTc が 30msec 以上で、投与後の QTc 値が男性で 450msec、女性で 470msec 以上となったものに該当）であり（機構注：この指摘に対し、申請者は判定が誤っていたことを認め、「臨床的に有意な QTc 延長」の症例と訂正した）6 例中 1 例で「臨床的に有意な QTc 延長」が認められたことから、日本人におけるリスクが示唆されている可能性は否定できない。

アナフィラキシーについては、申請者は以下のように述べた。

本剤のアナフィラキシー反応の発現頻度は 1.48 件/対 10 万人であり、シプロフロキサシンで報告されている発現頻度 1.2 件/対 10 万処方 (Davis et.al. Annals of Internal Medicine 111(12):1041-3, 1989) と比較して、特に報告頻度が高いわけではない。

機構は、以下の通り考える。申請者が実施した比較は「対 10 万人」と「対 10 万処方」であり、そもそも比較できる値ではないと考える。シプロフロキサシンは、申請者が承認を有する薬剤であり、公表文献ではなく自らが把握している出荷量や自発報告より算出をすべきもので

あると考える。

機構は、上記のような議論の末、本剤を承認するためには、高齢者や女性を対象とした可能な限り多くの症例によるQT延長に関する試験（反復投与）を実施し、その安全性を確認すること、アナフィラキシーについては、類薬を含めて、自社データを解析し、その頻度等を十分検討することを求めた。

申請者は、これらを了承し、QT延長作用に関しては追加臨床試験を、アナフィラキシーについては自社データの解析を実施すると述べた。

平成17年3月18日、日本人高齢者及び日本人女性を対象としたQT延長に係る追加臨床試験の成績が提出された。各々の試験の概要は下記の通りである。

5) 非高齢者を対象としたQT/QTc間隔に及ぼす影響の検討(20■年■月～同年■月)

日本人健康成人(目標症例数40例<若年及び中年健康男女各20例>)を対象として本剤を反復投与した際のQT/QTc間隔に及ぼす影響を検討することを目的とした無作為化単盲検2群2期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本剤1回400mgを1日1回、もしくはスパルフロキサシン(以下SPFX)1回300mgを1日1回、いずれも12時間以上の絶食後に経口投与とされた。投与期間は7日間とされた。なお、各期の休薬期間は10日以上とされた。

本試験には、41例が組み入れられ、プラセボ投与後、実薬の投与前に治験参加辞退により治験を中止した1例を除く40例がQT/QTc、薬物動態および安全性の解析対象とされた。また、解析対象例のうち3例が有害事象の発現により治験中止とされ、投与未完了であった。解析対象例とされた40例の性別は、男性20例、女性20例であり、平均年齢は37.3歳(20～52歳)であった。

本試験における心電図検査(12誘導)は、各期のプラセボ投与日(1日目)、投与1日目および7日目の投与前(45、30、15分前)および投与後(1、2、3、4、6時間後)において実施された。

C_{max}時点におけるQTcFの平均値±SD、範囲は下表の通りであり、投与1日目、7日目のいずれにおいても、本剤投与時のQTcF延長の程度はSPFX投与時と比較して小さく、両薬剤間の差(本剤-SPFX)は、投与1日目で4.4(90%信頼区間:[8.0, 0.7])msec、投与7日目で16.6(90%信頼区間:[21.2, 12.0])msecであった。

C_{max} 時点における QTcF (msec)

	n	投与1日目 QTcF	n	投与7日目 QTcF
本剤 400 mg	40	13.1±6.4 (-4.2, 24.3)	39	19.6± 9.7 (-0.9, 46.7)
SPFX 300 mg	39	17.6±13.3 (-33.2, 39.8)	38	36.1±16.1 (10.6, 72.4)

Arithmetic mean±SD(range)

投与1日目あるいは7日目のいずれかに臨床的に注目すべきQTc延長(アウトライヤー)を示した症例は、本剤投与時において39例中2例(5.1%)、SPFX投与時には39例中8例(20.5%)であった。

本剤及びSPFXのQT/QTc間隔に及ぼす影響を検討するために年齢（若年：20～39歳、中年：40～59歳）及び性別を層とした層別解析が実施され、その結果は下表の通りであった。投与1日目の中年女性以外は、いずれもC_{max}時点におけるQTcFの平均値は、SPFX投与時よりも本剤投与時の方が小さかった。また、本剤投与時の平均QTcFは男性より女性の方が大きい値を示す傾向が認められた。分布については、投与1日目ではいずれの中年女性も若年男性におけるQTcFの分布範囲内に含まれていたが、投与7日目では中年女性の1例でQTcFが46.7msecと高値を示した（本症例は、SPFX投与7日目にもQTcFが72.4msecと最大値を示した）。

性および年齢で層別したC_{max} 時点における QTcF (msec)

	投与1日目		投与7日目	
	n	QTcF	n	QTcF
本剤 400 mg				
若年男性	10	9.7±8.2 (-4.2, 24.3)	10	17.6±10.1 (-0.9, 29.7)
中年男性	10	14.2±7.2 (3.2, 23.7)	10	17.9± 8.0 (3.6, 26.8)
若年女性	10	13.3±4.1 (7.8, 19.1)	9	21.7±10.0 (5.0, 33.4)
中年女性	10	15.2±4.4 (9.9, 22.4)	10	21.2±11.3 (8.9, 46.7)
本剤総計	40	13.1±6.4 (-4.2, 24.3)	39	19.6± 9.7 (-0.9, 46.7)
SPFX 300 mg				
若年男性	10	14.2±12.1 (-11.2, 34.0)	10	27.8±10.7 (10.6, 45.0)
中年男性	10	20.9±10.3 (6.4, 39.8)	9	29.1±11.2 (11.2, 47.1)
若年女性	9	21.8± 9.8 (8.7, 38.6)	9	37.9±16.2 (15.9, 66.7)
中年女性	10	13.9±18.8 (-33.2, 31.8)	10	49.0±17.1 (17.8, 72.4)
SPFX総計	39	17.6±13.3 (-33.2, 39.8)	38	36.1±16.1 (10.6, 72.4)

Arithmetic mean±SD (range)

なお、アウトライヤーは、本剤投与群では若年女性及び中年女性各1例、SPFX投与群では中年男性2例、若年女性1例及び中年女性5例であり、男性に比べて女性でアウトライヤーが多く認められた。

本試験においては、同時に薬物動態についても検討がなされ、C_{max}およびAUC_{tau}とも、いずれの薬剤についても女性は男性よりやや高値を示したが、体重あたりの投与量で標準化したC_{max,norm}およびAUC_{tau,norm}においては、男性と女性で差は認められなかった。

本剤の薬物動態学的パラメータ

		男性		女性	
		Day 1 (n=20)	Day 7 (n=20)	Day 1 (n=20)	Day 7 (n=19)
AUC	mg*h/L	48.5 / 1.21	--	55.9 / 1.17	--
AUC _{tau}	mg*h/L	37.5 / 1.17	53.0 / 1.19	46.9 / 1.14	59.9 / 1.18
AUC _{tau,norm}	kg*h/L	5.99 / 1.17	8.46 / 1.19	6.27 / 1.13	8.13 / 1.19

C _{max}	mg/L	3.59 / 1.26	4.40 / 1.21	4.57 / 1.20	5.18 / 1.17
C _{max,norm}	kg/L	0.57 / 1.20	0.70 / 1.17	0.62 / 1.16	0.70 / 1.15
t _{max}	h	1 (1 - 6)	1 (1 - 4)	1.5 (1 - 4)	2 (1 - 4)
t _{1/2}	h	10.8 / 1.17	12.3 / 1.18	9.0 / 1.12	10.4 / 1.14

geometric mean/geometric s.d, median (range) for t_{max}

SPFXの薬物動態学的パラメータ

		男性		女性	
		投与1日目 (n=20)	投与7日目 (n=19)	投与1日目 (n=19)	投与7日目 (n=19)
AUC	mg*h/L	28.3 / 1.24	--	37.3 / 1.21	--
AUC _{tau}	mg*h/L	16.6 / 1.18	30.9 / 1.17	20.9 / 1.25	39.4 / 1.21
AUC _{tau,norm}	kg*h/L	3.53 / 1.19	6.51 / 1.18	3.79 / 1.26	7.15 / 1.25
C _{max}	mg/L	1.10 / 1.30	1.84 / 1.22	1.33 / 1.38	2.38 / 1.25
C _{max,norm}	kg/L	0.23 / 1.28	0.39 / 1.20	0.24 / 1.38	0.43 / 1.28
t _{max}	h	4 (1 - 6)	4 (1 - 4)	4 (1 - 6)	4 (1 - 6)
t _{1/2}	h	17.7 / 1.28	20.8 / 1.23	18.4 / 1.35	18.8 / 1.16

geometric mean/geometric s.d, median (range) for t_{max}

安全性については、有害事象は本剤投与群27.5% (11/40例)、SPFX投与群30.8% (12/39例)に認められた。治験薬との関連性を否定できなかった有害事象(以下、副作用)は本剤投与群27.5% (11/40例)、SPFX投与群15.4% (6/39例)であった。女性被験者における本剤投与群における副作用発現率は35.0% (7/20例)であり、SPFX投与群の10.5% (2/19例)よりも高く、胃腸障害に分類される副作用の発現率の差が最も大きかった。重症度については、本剤投与群においては軽度あるいは中等度であり、SPFX投与群ではいずれも軽度であった。臨床検査およびバイタルサインに臨床的に問題となるような変化は認められなかった。QT延長に関するものを除いて、心電図検査の成績にも、臨床的に問題となるような変化および所見は認められなかったとされている。

6) 高齢者を対象としたQT/QTc間隔に及ぼす影響の検討(20■■年■■月~同年■■月)

日本人健康成人(目標症例数40例<高齢健康男女各20例>)を対象として本剤反復投与がQT/QTc間隔に及ぼす影響を検討することを目的とした無作為化単盲検4群2期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本剤1回200mgまたは400mgを1日1回、もしくはスパルフロキサシン1回200mgを1日1回、いずれも12時間以上の絶食後に経口投与とされた。投与期間は7日間投与とされ、各々実薬投与開始前日にプラセボが投与され、心電図検査(12誘導)が実施された。なお、各期の休薬期間は10日以上とされた。本試験に41例が登録され、下記の4群に割り付けられた。

第1期		第2期	
グループA	本剤 200 mg	SPFX 200 mg	
グループB	SPFX 200 mg	本剤 200 mg	
グループC	本剤 400 mg	SPFX 200 mg	
グループD	SPFX 200 mg	本剤 400 mg	

グループCの1例において、治験参加の辞退の申し出があり、第1期の実薬投与1日目に治験中止となり、QT/QTcおよび薬物動態の解析対象集団から除外された。よって、QT/QTcの解析対象集団は40例（男性20例、女性20例）となり、平均年齢は64.8歳（60～71歳）であった。

各群のC_{max}時点におけるQTcF（平均±標準偏差）は、下表の通りであり、投与1日目では本剤200mgよりSPFXのQTcFが大きく、投与7日目では本剤200mg及び400mgいずれよりもSPFXのQTcFが大きかった。また、本剤200mgと400mgの比較においては、QTcFの差（本剤400mg - 200mg）とその90%信頼区間は、投与1日目で4.5[-0.5, 9.5]msec、投与7日目で10.8[4.1, 17.5]msecであり、投与7日目では本剤400mgのQTcFが大きいという結果が得られた。

性別の QTcF

Treatment Group	n	Day 1	n	Day 7
本剤 200 mg				
男性	10	6.2±5.4 (-2.9, 14.4)	10	6.0± 9.6 (-8.2, 18.3)
女性	10	6.9±5.5 (-1.1, 16.3)	10	17.2±12.8 (-0.4, 39.6)
計	20	6.5±5.3 (-2.9, 16.3)	20	11.6±12.4 (-8.2, 39.6)
本剤 400 mg				
男性	10	13.4±6.9 (4.6, 26.9)	10	18.8± 7.6 (6.2, 28.8)
女性	10	14.3±3.9 (7.4, 21.6)	10	30.6± 8.9 (9.8, 41.2)
計	20	13.9±5.5 (4.6, 26.9)	20	24.7±10.1 (6.2, 41.2)
SPFX 200 mg				
男性	20	12.9±7.7 (2.1, 24.9)	20	24.2±10.8 (2.4, 47.8)
女性	20	17.3±8.2 (-5.2, 25.3)	20	34.8±14.5 (0.4, 74.1)
計	40	15.1±8.2 (-5.2, 25.3)	40	29.5±13.7 (0.4, 74.1)

Arithmetic mean±SD (range)

本剤200mg及び400mg投与群においては、投与1日目あるいは7日目のいずれにおいても臨床的に注目すべきQTc延長（アウトライヤー）に該当した症例は認められなかったが、SPFX 200mg投与時には、40例中1例（66歳女性）において74.1msecのQTcF延長が認められた。

本剤の血中動態は、下表の通りであり、いずれの薬剤についても男性被験者に比して女性被験者の方が、C_{max}及びAUC_{tau}とも高値を示したが、体重あたりの投与量にて標準化したC_{max,norm}およびAUC_{tau,norm}においては、男性と女性で差は認められなかったとされている。

		本剤 200 mg		本剤 400 mg		SPFX 200 mg	
		投与1日目 (n=20)	投与7日目 (n=20)	投与1日目 (n=20)	投与7日目 (n=20)	投与1日目 (n=40)	投与7日目 (n=40)
AUC	mg*h/L	28.5 / 1.16	--	52.3 / 1.21	--	23.3 / 1.24	--
AUC _{tau}	mg*h/L	22.5 / 1.17	30.7 / 1.15	41.9 / 1.19	57.9 / 1.19	14.9 / 1.28	26.9 / 1.20
AUC _{tau,norm}	kg*h/L	6.42 / 1.15	8.74 / 1.15	5.96 / 1.16	8.24 / 1.21	4.25 / 1.19	7.67 / 1.16
C _{max}	mg/L	2.21 / 1.23	2.61 / 1.23	4.29 / 1.20	4.95 / 1.17	1.06 / 1.41	1.73 / 1.30
C _{max,norm}	kg/L	0.63 / 1.12	0.74 / 1.14	0.61 / 1.18	0.70 / 1.16	0.30 / 1.33	0.49 / 1.21
t _{max}	h	1 (1 - 3)	1 (1 - 3)	1 (1 - 3)	1 (1 - 3)	2 (1 - 6)	2.6 (1 - 6)
t _{1/2}	h	10.4 / 1.15	11.5 / 1.15	10.0 / 1.18	11.7 / 1.16	15.5 / 1.20	18.1 / 1.22

geometric mean/geometric s.d, median (range) for t_{max}

安全性については、有害事象は本剤200mg投与群の10.0% (2/20例)、本剤400mg投与群の19.0% (4/21例)、SPFX投与群の12.5% (5/40例)に認められ、いずれも軽度とされた。そのうち、副作用とされたものは本剤400mg投与群の1例(悪心)のみであった。臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となるような変化は認められず、QT延長に関するものを除いて、心電図検査成績においても臨床的に問題となるような変化および所見は認められなかったとされている。

< 機構における審査の概要 >

機構は、今般提出された臨床試験成績について、主に以下のような議論を行った。

今般実施された臨床薬理試験は、薬物に起因するQT延長についてリスクが高いと考えられている高齢者や女性をも含めた反復投与による試験成績であり、検討対象としては妥当であると考ええる。また、用いられた測定手法・解析方法についても現在ICHのE14で検討により提示されている指針案を踏まえたものであり、現状における適切な手法が採用されたと考ええる。本試験からは、本剤のQT延長作用は既存のニューキノロン系薬であるSPFXと比較し、同程度ないしはそれ以下という判断は妥当であると考ええる。

機構は、本試験の結果並びに本試験の結果に対する機構の見解について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は以下の通り述べた。

今回の臨床薬理試験は、高齢者及び非高齢者の男女別にQT間隔に与える影響を検討されたものであり、その結果得られた高齢者あるいは女性(高齢者及び非高齢者とも)では本剤によるQT延長効果(変化量)が高くなる傾向があるというデータは、本剤の臨床使用において重要な基礎データとなり得るものと考ええる。また、その対象数も受け入れられるものであり、QTパラメータ測定の精度や解析方法については十分配慮されていることから、試験デザインに関する機構の判断は妥当であると考ええる。なお、高齢者において男性・女性とも投与7日目における平均QTcFは本剤200mgおよび400mg投与時ともSPFX投与時より小さいとされているが、これは男性・女性のいずれにおいてもSPFX投与時にQT変化量が多かった1例が存在したことに起因するも

のであり、本剤 400mg 投与時と SPFX200mg 投与時に有意な差があるものではないと考える。本剤が既承認である SPFX 200mg に比し、QT 変化が小さいということを以って安全という結論ではなく、いずれの薬においても慎重さが要求されるものとする。本試験では、女性においてアウトライヤーが 59 例中 2 例（若年、中年）みられたことと、高齢女性では本剤 400mg の 7 日連投で QTcF が平均 30msec の延長を来したことから多形性心室頻拍（*Torsades de Pointes*）のリスクはあろうと考えられる。（Thorough QT/QTc Study E14 step 4 および Shah RR. Br J Clin Pharmacol 2002;54:188-202 参考）

また、機構は、申請されてから今日までの間に、多数のアナフィラキシー関連の副作用報告を受けていたことから、IMS データ等を利用して本剤におけるアナフィラキシー関連反応の発現頻度を推測し、その発現頻度について類薬と比較するよう申請者に求めた。

これを受け、申請者は以下のように回答した。

IMS データ及びドイツバイエル社が管理する市販後自発報告を用い、本剤及びシプロフロキサシン錠（CPFX 錠）のアナフィラキシー関連有害事象に関する報告頻度について解析した。結果は下表の通りである。対象期間は、海外で本剤がドイツにて初めて上市された 1999 年から 2005 年 5 月末までとした。

アナフィラキシー関連有害事象の年次別報告頻度（本剤）

年	1999 年 (6~12月)	2000 年	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年 (1~5月)
推定使用量(DDD)	2,985,766	29,616,149	39,135,895	62,296,215	71,408,784	76,087,137	45,345,520
総自発報告例数	97 (32.49)	1,064 (35.93)	1,143 (29.21)	1,401 (22.49)	1,156 (16.19)	1,080 (14.19)	703 (15.50)
アナフィラキシー関連 有害事象報告例数	15 (5.02)	128 (4.32)	181 (4.62)	260 (4.17)	210 (2.94)	214 (2.81)	164 (3.62)
アレルギー反応	9 (3.01)	58 (1.96)	74 (1.89)	117 (1.88)	87 (1.22)	65 (0.85)	47 (1.04)
アナフィラキシー反応	5 (1.67)	56 (1.89)	77 (1.97)	95 (1.52)	80 (1.12)	87 (1.14)	67 (1.48)
アナフィラキシーショック	1 (0.33)	14 (0.47)	30 (0.77)	48 (0.77)	43 (0.60)	62 (0.81)	50 (1.10)

(): 報告頻度 (対 100 万 DDD)

アナフィラキシー関連有害事象の年次別報告頻度（CPFX 錠）

年	1999 年	2000 年	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年 (1~5月)
推定使用量(DDD)	273,598,700	273,038,950	315,473,350	264,626,350	237,642,150	191,233,000	40,188,710
総自発報告例数	1,088 (3.98)	1,114 (4.08)	1,126 (3.57)	1,205 (4.55)	999 (4.20)	895 (4.68)	338 (8.41)
アナフィラキシー関連 有害事象報告例数	86 (0.31)	70 (0.26)	91 (0.29)	83 (0.31)	78 (0.33)	72 (0.38)	25 (0.62)

アレルギー反応	43 (0.16)	42 (0.15)	63 (0.20)	54 (0.20)	49 (0.21)	45 (0.24)	16 (0.40)
アナフィラキシー反応	30 (0.11)	17 (0.06)	20 (0.06)	21 (0.08)	23 (0.10)	18 (0.09)	7 (0.17)
アナフィラキシーショック	13 (0.05)	11 (0.04)	8 (0.03)	8 (0.03)	6 (0.03)	9 (0.05)	2 (0.05)

(): 報告頻度(対 100 万 DDD)

本剤におけるアナフィラキシー関連有害事象報告全例では、総自発報告例と共に、その報告頻度が年々減少する傾向が認められている。分類別では、アレルギー反応の経年的な減少傾向、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックではほぼ一定となっている。一方、CPFX 錠（1987 年に上市）では、既に発売後 15 年以上が経過していることから、いずれの項についても報告頻度に変化は認められなかった。

本剤と CPFX 錠で 2005 年（1～5 月末）におけるアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度を比較すると、100 万 DDD（Defined Daily Dose。機構注：1 日投与量あたりに換算したアナフィラキシー関連有害事象発現頻度を検討するための単位）当たり本剤 3.62 例、CPFX 錠で 0.62 例であり、本剤における報告頻度は約 6 倍高い結果となっていたが、本剤と CPFX 錠では発売時期が約 10 年異なるため、一概に比較することはできないと考える。また、臨床比較試験や大規模市販後臨床試験/使用成績調査の安全性データを用いた解析においてアナフィラキシー関連有害事象の発現頻度に関する解析を行ったところ、CPFX 錠や他のキノロン系経口抗菌薬と比較して、本剤における発現頻度が特に高率であるという結果は得られていない。アナフィラキシー関連有害事象の報告頻度が同時期に上市されたガチフロキサシンに比し本剤で約 3 倍高かったものの、処方 10 万件当たり本剤で 3.85 例、ガチフロキサシンで 1.17 例と極めて低い頻度であることを考慮すると、実地診療の場において、本剤のアナフィラキシー関連有害事象の発現リスクが他のキノロン系抗菌薬より高くなるとは一概に言い切れないものとする。

機構は、この申請者の回答について、以下のように考える。

アレルギー反応については薬疹等、軽度の有害事象も含まれることから、販売開始後長期間を経た医薬品については、その発現頻度は変化しないものの報告頻度が低下する可能性は否定できないと考える。しかしながら、アナフィラキシーショックのような重篤な有害事象については、販売開始から長期間を経た医薬品についても、その報告頻度が低下するとは考え難い。よって、アレルギー反応等も含めたアナフィラキシー関連有害事象の発現頻度については、本剤と CPFX 錠の間に検出感度の差があることは承し得るものの、アナフィラキシーショックについては、CPFX 錠に比べ、本剤の方が発現頻度が高い可能性は否定できないと考える。また、販売期間が比較的類似しているガチフロキサシン錠との比較の結果からも、本剤でのアナフィラキシー関連有害事象発現頻度がガチフロキサシンよりも高いことが示されており、本剤の安全性において、アナフィラキシー関連事象は決して軽視は出来ないと考える。

機構は、これまでの議論を踏まえ、本剤について下記の通り考える。

米国においては、レボフロキサシン、ガチフロキサシン、スパルフロキサシン、gemifloxacin（本邦未承認）等が respiratory quinolone とされている（Donowitz et al., 'Acute pneumonia'

pp.819, Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed., 2005)。レボフロキサシンについては、本邦でも承認されているもののその用法・用量は米国 500mgQD であるのに対し、本邦では 100mgTID と少ない。キノロン系薬では、AUC/MIC が薬効と最も相関するパラメータであるとはされているものの、AUC/MIC には及ばないものの Peak/MIC についても、かなりの相関が認められるとされており (Craig et.al., 'Pharmacodynamics of Quinolone Antimicrobial Agents', Quinolone Antimicrobial Agents, 3rd Ed., 2003)。レボフロキサシンが本邦の用法・用量においても respiratory quinolone と言えるか否か疑問が残る。また、スパルフロキサシンについては、光線過敏症の副作用があること、ガチフロキサシンについては、血糖異常の副作用から、糖尿病患者が禁忌とされていること等、各々の薬剤において使用し難い状況となっている。

本剤については、*in vitro* の成績として、レボフロキサシンやスパルフロキサシンに比べ、肺炎球菌やブドウ球菌に対する MIC は 2~4 管低値となっており、また、国内で実施された本剤 400mgQD とレボフロキサシン 100mgTID の比較臨床試験においても、レボフロキサシンが 82.6% (38/46 例) に対して本剤は 92.3% (36/39 例) という総合細菌学的効果が得られており、その差がグラム陽性菌に対する効果の相違から生じていることが伺える。

	原因菌	モシフロキサシン	レボフロキサシン
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	2/2	6/7 (85.7%)
	<i>S. agalactiae</i>	1/1	
	<i>S. pyogenes</i>	1/1	0/1
	<i>S. pneumoniae</i>	14/14 (100%)	18/21 (85.7%)
	<i>E. faecalis</i>	1/1	
	小計	19/19 (100%)	24/29 (82.8%)
グラム陰性菌	<i>H. influenzae</i>	14/14 (100%)	12/14 (85.7%)
	<i>H. parainfluenzae</i>	0/1	
	<i>K. pneumoniae</i>	1/2	
	<i>M. catarrhalis</i>	4/5	5/5
	<i>P. aeruginosa</i>		2/3
	小計	19/22 (86.4%)	19/22 (86.4%)
	合計	38/41 (92.7%)	43/51 (84.3%)

国内第 相試験成績 (添付資料ト - 35) より

本剤には、QT 延長やアナフィラキシー等があるものの耐糖能異常の患者等、これまでの respiratory quinolone が使用し難い患者に対し、新たな選択肢を提供することになると考える。しかしながら、本剤は経口剤であり、医療従事者の目が届き難い環境にて服薬される場合が多いにも係わらず、QT 延長作用やアナフィラキシー等の重篤な副作用発現が危惧される。これらを考え併せると、本剤は、安易に第一選択薬としてあらゆる患者に対して投与を推奨されるような薬剤ではなく、本剤の優れた点、すなわち、respiratory quinolone としての恩恵を最大限に引き

出せるような患者に対し使用すべき薬剤であり、*H.influenzae* による肺炎であることが明確となっているような他の経口ニューキノロン系薬でも有効性が期待できる患者に対しては使用すべきではないと考える。

また、皮膚科領域感染症については、申請された適応症のうち、慢性膿皮症については臨床効果における有効率が 45.5% (15/33 例) と低かったために効能・効果より削除する旨が申請者から述べられている。表在性皮膚感染症については、細菌学的効果 76.9% (30/39 例) 臨床効果 84.1% (37/44 例) であり、深在性皮膚感染症については、細菌学的効果 77.4% (41/53 例) 臨床効果 77.9% (53/68 例) であり、いずれをとってもその有効率は 8 割程度に留まっているが、これら 2 疾患については、下記の理由より、承認して差し支えないと機構は考える。

- ・ 国内で実施された臨床試験においては、穿刺排膿などの外科的処置が禁止されていたが日常診療では、外科的処置も併用されること
- ・ 海外比較臨床試験成績においては、穿刺排膿や壊死組織の除去は許容されているものの、細菌学的効果 91.2% (62/68 例) 臨床効果 90.0% (162/180 例) であり、対照薬であるセファレキシン (細菌学的効果 91.2% (52/57 例) 臨床効果 91.2% (156/171 例) との間に非劣性が認められていること
- ・ 海外においては、上記の試験成績を以って適応を取得し、臨床使用されているが特段の問題は検出されていないこと
- ・ これらの 2 疾患については、今日の臨床現場においては、既存のβ-ラクタム系薬やマクロライド系薬等にて十分な効果が得られていることから、ニューキノロン系薬である本剤は第一選択となる薬剤ではなく、β-ラクタム系薬やマクロライド系薬にて十分な効果が得られない症例に対して使用するものであると申請者も述べていること

なお、本剤の使用に際しては、QT 延長やアナフィラキシー関連事象等が発現する可能性があることを、医療従事者のみならず患者にも情報提供し、既往等について十分情報収集した上で、これらの副作用の兆候について具体的に患者に説明し、兆候が認められた場合には直ちに医療機関を受診するように指導する必要があると考える。

また、綿密な市販後調査を実施し、本剤の安全性に関する十分な情報収集、問題を早期に検出する必要があり、問題が検出された場合には、即時対応出来る様な体制を整えておくことも重要であると考えます。

3. その他

1) 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関して

審査報告(1)からの変更点を下記に記載した。

■ 中間体 (■ オクタヒドロピロロピリジン) のエナンチオマー純度が、塩酸モキシフロキサシンの規格及び試験方法の純度試験の項において適切に規定された。

製剤の長期保存試験 (36 カ月) データが提出され、本剤の有効期間である 36 カ月までの安定性が確認された。

塩酸モキシフロキサシンの旋光度の規格値が「■ ° 以上」から「■ ° ~ ■ ° 」とされ、この設定は妥当と機構は判断した。

塩酸モキシフロキサシンの残留溶媒の試験条件が変更されたことに伴い、試験条件（試料注入時間並びに ████████ の保持時間）の変更がなされた。

割線入りの錠剤とされた。なお、本剤を割線で分割した際の安定性については、25、60%RH、開放容器の条件下で30日保存した結果、水分の増加（試験開始時に比べ約██%）が認められたものの、その他の試験項目（性状、溶出試験、類縁物質、含量）に関しては影響がなかったことから、割線で分割された錠剤は、開放状態でも、25、60%RH条件下では、少なくとも30日間は安定性であることが確認されている。

4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係わる適合性調査結果及び判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

審査報告(1)以降に追加提出された承認申請書に添付すべき資料(ト-41及びト-42)に対して、薬事法の規定に基づき書面による調査が実施され、その結果、臨床検査項目のうち一部未実施、モニタリングの不備が認められたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

5. 総合評価

提出された資料より本剤の有効性・安全性は確認されていることから、申請された本剤の効能・効果の記載を「医療用医薬品再評価結果平成16年度（その3）について」（平成16年9月30日付薬食発第0930002号）に基づき、下記の通り変更した上で、本剤を承認して差し支えないと考える。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年間とすることが妥当であると判断する。また、原体・製剤とも劇薬に指定することが適当であり、生物由来製品または特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果] 適応菌種

モキシフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

適応症

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎

[用法・用量] 通常、成人にはモキシフロキサシンとして、1回400mgを1日1回経口投与する。

6. 審査報告（1）の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
ロ. エナンチオマー純度の規定について、16行目	...差は認められず、ラットに 体...	...差は認められず、マウスに 体...
ロ. 規格及び試験方法について、3行目	...いずれも規格値は適切であると 考えると回答している。	...残留溶媒については規格値を 変更すると回答している。
ヘ. 排泄 5) 組織移行性(海外 試験) 9行目	...水疱液(1.1~1.7倍)...	...水疱液(0.1~1.7倍)...
ヘ. 排泄 8) 腎障害患者にお ける薬物動態(海外試験) 8 ~9行目	...硫酸抱合体(M-1)のAUC...	...グルクロン酸抱合体(M-2)の AUC...
ヘ. 排泄 10) 生物学的同等性 試験、7~8行目	...生物学的同等性試験結果、C _{max} の...	...生物学的同等性試験が行われた。 50mg錠(開発番号211)と400mg 錠(開発番号215)のバイオアベ イラビリティ試験では、C _{max} の...
ヘ. 排泄、審査センターにお ける審査の概要、77~78行目	これに対し申請者より、...それ ぞれ投与量の約20%、3%及び14% である。...	これに対し申請者より、腎障害患者 を対象として本薬の薬物動態を検 討した結果、重度の腎障害患者 (Group 4: クレアチニンクレア ランスが30 mL/min/1.73 m ² 未満) で、未変化体のAUCは健康成人の 値とほぼ同等であったが、本薬の代 謝物であるM-1(硫酸抱合体)及び M-2(グルクロン酸抱合体)は、健 康成人と比較してそれぞれ約1.5倍 及び2.5倍高値を示した。 健康成人における本薬の未変化体 の尿中排泄率は投与量の約20%で あった。
ヘ. 排泄、審査センターにお ける審査の概要、83~105行目	...腎機能障害患者における...代償 性の代謝経路が存在する可能性も 考えられた、との回答がなされた。	...したがって、重度の腎機能障害患 者においても未変化体のAUCが健 康成人とほぼ同等の値を示したの は、前述のように本薬が腎排泄型で ないことによると考えられる。 一方、M-1の主たる排泄経路は糞中 排泄(投与量の約35.5%)であるが、 尿中にも投与量の約2.5%が排泄さ れ、M-2については尿中のみ投与 量の約13.6%が排泄される。いず れの代謝物も腎を介して尿中に排泄 されることから、重度の腎障害患者 ではこれら代謝物の排泄経路が障 害されることにより、AUCの上昇 並びに尿中排泄率及び腎クリア ランスの低下が認められたものと考 える。M-2では、M-1と比較して著 明なAUCの上昇が認められている が、これはM-2が尿中のみ排泄さ れるためと考える。これら代謝物は 未変化体に比べて生物学的に活性 が低いことから、本薬の安全性もし くは有効性に影響を及ぼす可能性 は低く、用法・用量の調整を要する ものではないと考えられた、との回 答がなされた。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
ト. 国外第 相臨床試験、1) 試験 2、5~6 行目	...内訳は実薬群で、 <u>かぜ症候群 3 件</u> 、倦怠感 2 件、かぜ症候群、 <u>ざ瘡単純疱疹、単純疱疹</u> 、各 1 件、 <u>プラセボ群</u> で、頭痛、...	...内訳は実薬群で、倦怠感 2 件、 <u>かぜ症候群、ざ瘡単純疱疹、単純疱疹</u> 、各 1 件、 <u>プラセボ群</u> で、 <u>かぜ症候群 3 件</u> 、頭痛、...
ト. 国外第 相臨床試験、3) 高齢者試験	高齢者試験(添付資料へ - 37、試験番号 No.0162)	高齢者試験(添付資料へ - 37、試験番号 No.0105)
ト. 国外第 相臨床試験、3) 肝障害患者での試験 2、7 行目	...手術とは前述の肝移植症例で、治療薬との因果関係は否定された。...	...手術とは本試験の開始前から肝移植を希望していた被験者に対して実施された肝移植手術のことで、 <u>治験中に健康状態の悪化が認められたものではなく治療薬との因果関係は否定された。</u> ...
ト. 国外第 相臨床試験、3) 腎障害患者での試験、3~4 行目	...グループ 2 (CL _{CR} >90mL/min/1.73m ² 、平均年齢: 56.9 ± 8.1 歳) 8 例、グループ 3 (CL _{CR} : 60 ~ 90mL/min/1.73m ² 、...	...グループ 2 (CL _{CR} >60 ~ 90mL/min/1.73m ² 、平均年齢: 56.9 ± 8.1 歳) 8 例、グループ 3 (CL _{CR} : 30 ~ 60mL/min/1.73m ² 、...
ト. 国外第 相臨床試験、3) 腎障害患者での試験、3~4 行目、8~9 行目	...グループ 4 で 8 例中 2 例 4 件認められた。内訳はグループ 2 にて倦怠感 2 件、頭痛、下痢、嘔気及び関節痛各 1 件、グループ 4 にてリパーゼ上昇 2 件、アミラーゼ上昇、 <u>鼓腸放屁各 1 件</u>グループ 4 で 8 例中 2 例 7 件認められた。内訳はグループ 2 にて倦怠感 2 件、頭痛、下痢、嘔気及び関節痛各 1 件、グループ 4 にてリパーゼ上昇 4 件、アミラーゼ上昇 2 件及び鼓腸放屁 1 件...
ト. 国外第 相臨床試験、4) QTc 延長に対する検討試験、9~11 行目	...QT 間隔延長は各々 27.1 ± 12.6 (平均値 ± SD、以下同様)、25.2 ± 11.0、27.7 ± 11.0、37.8 ± 17.8msec であり、Bazett 式で補正した QTc 間隔延長は各々 27.9 ± 13.9、26.0 ± 11.6、28.5 ± 11.1、37.7 ± 17.4msec、Fridericia 式で補正した QTc 間隔延長は...	...QT 間隔 Dispersion は各々 27.1 ± 12.6 (平均値 ± SD、以下同様)、25.2 ± 11.0、27.7 ± 11.0、37.8 ± 17.8msec であり、Bazett 式で補正した QTc 間隔 Dispersion は各々 27.9 ± 13.9、26.0 ± 11.6、28.5 ± 11.1、37.7 ± 17.4msec、Fridericia 式で補正した QTc 間隔 Dispersion は...
ト. 国外第 相臨床試験、4) QTc 延長に対する検討試験、13~16 行目	ETT (全 QT 解析対象例 17 例) においては、 <u>400mg 経口投与時の QT 間隔の変動は RR=1000msec の 4.0 ± 5.1% に対して RR=400msec では 2.3 ± 2.8% と低下しており、本薬 800mg 経口投与時にも同様の影響が認められた。また、相対的 QT 間隔の変動は RR1000msec で...</u>	ETT (全 QT 解析対象例 17 例) における QT 間隔は下記の表の通りであり、 <u>400mg 経口投与時の QT 間隔はプラセボ投与時より RR=1000 msec では 4.0 ± 5.1%、RR=400msec では 2.3 ± 2.8% とそれぞれ延長しており、本薬 800mg 経口投与時にも同様の影響が認められた。また、本薬 800mg 投与時における QT 間隔のプラセボ投与時からの変化率は、RR=1000msec で...</u>
ト. 国外第 相臨床試験、4) 網膜機能及び甲状腺機能に対する検討試験、10 行目	...鼻出血、 <u>鼻炎</u> 、 <u>眼の乾燥</u> 、...	...鼻出血、 <u>眼の乾燥</u> 、...
ト. 国外第 相臨床試験、2) 慢性気管支炎の急性増悪、4 行目	...試験 D96-027 (ト-23)試験 D96-027(ト-23)、 <u>試験 0124 (ト-24)</u> ...
ト. 国外第 相臨床試験、3) 単純性皮膚及び皮膚組織感染症、5 行目	...3 回が 7~14 日間投与された。	...3 回が 5~14 日間投与された。
ト. 国外第 相臨床試験、1) 用量確認試験、15 行目	...本薬 400mg 群 8.0%、...	...本薬 400mg 群 8.5%、...
ト. 国外第 相臨床試験、1) 一般試験、5~6 行目	有効性は、 <u>臨床効果(投与終了 2~4 日後)</u> を主要評価項目とした。臨床	有効性は、 <u>総合臨床効果</u> を主要評価項目とした。総合臨床効果による有

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
	効果による有効率は <u>96.8%</u> (184/190 例)であった。	効率は <u>92.9%</u> (182/196 例)であった。
ト. 国外第 相臨床試験、2) 用量確認試験、5~10 行目	...CXM-AX1 日 2 回、...主な除外理由については必須データの欠落又は不採用、服薬不遵守等であった。...	...CXM-AX500mg 1 日 2 回、...主な除外理由については選択/除外基準違反、投与期間不足等であった。...
ト. 国外第 相臨床試験、2) 標準薬との比較試験 1、7~14 行目	...治験薬を服用が確認できなかった 1 例を...有効性について、主要評価項目である総合臨床効果の有効率は、本薬 5 日群 <u>91.2%</u> (228/250 例)、本薬 10 日群 <u>91.4%</u> (234/256 例)、CAM 群 <u>92.0%</u> (231/251 例)であった。...	...治験薬を服用が確認できなかった 10 例を...有効性について、主要評価項目である総合臨床効果の有効率は、本薬 5 日群 <u>88.8%</u> (222/250 例)、本薬 10 日群 <u>91.4%</u> (234/256 例)、CAM 群 <u>89.2%</u> (224/251 例)であった。...
ト. 国外第 相臨床試験、3) 標準薬との比較試験 1、6 行目	...服用が確認できない 1 例を除外し、...	...服用が確認できない 2 例を除外し、...
ト. 国外第 相臨床試験、3) 標準薬との比較試験 1、2~3 行目	...米国において、19 年 月 ~ 19 年 月に実施された。	...メキシコ、イスラエルにおいて、19 年 月 ~ 19 年 月に実施された。
ト. 国外第 相臨床試験、4) 標準薬との比較試験 2、16~17 行目	...腹痛(本薬群 4.5% (10/242 例)、CXM-AX 群 4.0% (7/251 例))、下痢(本薬群 11.2% (23/242 例))...	...腹痛(本薬群 4.5% (11/242 例)、CXM-AX 群 4.0% (10/251 例))、下痢(本薬群 11.2% (27/242 例))...
ト. 国外第 相臨床試験、4) 一般試験 1、5 行目	...不採用等で 58 例が除外...	...不採用等で 36 例が除外...
ト. 国外第 相臨床試験、4) 一般試験 2、7 行目	...治癒判定時における臨床効果は <u>91.4%</u> (299/327 例)...	...総合臨床効果は <u>85.4%</u> (299/350 例)...
ト. 国外第 相臨床試験、5) 複雑性尿路感染症、16~17 行目	...(本薬群 2.8% (36/218 例)、OFLX 群 6.1% (42/229 例))であった。	...(本薬群 2.8% (6/218 例)、OFLX 群 6.1% (14/229 例))であった。
ト. 国外第 相臨床試験、5) 単純性骨盤内炎症性疾患、10~16 行目	...併用療法群 130 例)が除外され、...無力症(本薬群 4.7%...	...併用療法群 131 例)が除外され、...無力症(本薬群 5.0%...
ト. 国内第 相臨床試験、1) 市中肺炎を対象とした比較試験(ブリッジング試験)、41 行目	...LVFX 群 <u>92.7%</u> (43/51 例)であった。...	...LVFX 群 <u>84.3%</u> (43/51 例)であった。...
ト. 国内第 相臨床試験、3) 皮膚科領域感染症を対象とした一般臨床試験、13 行目	...疾患別臨床効果では、表在性皮膚感染症 <u>76.9%</u> (30/39 例)、深在性皮膚感染症 <u>77.8%</u>疾患別菌消失率では、表在性皮膚感染症 <u>76.9%</u> (30/39 例)、深在性皮膚感染症 <u>77.8%</u> ...
ト.<審査センターでの審査の概略>、3) 対照薬との有効性の差について、8 行目	... <u>92.9%</u> 、 <u>92.9%</u> 、 <u>89.4%</u> より、本薬の...	... <u>92.9%</u> 、 <u>92.8%</u> 、 <u>89.4%</u> より、本薬の...
ト.<審査センターでの審査の概略>、3) 細菌学的効果について、1~2 行目	...レボフロキサシン群 <u>82.6%</u> (38/46 例)と...	...レボフロキサシン群 <u>84.3%</u> (43/51 株)と...
ト.<審査センターでの審査の概略>、4) 他のニューキノロン系抗菌薬との安全性の違いについて、11 行目	...臨床薬理試験(へ - <u>43~53</u>)...	...臨床薬理試験(へ - <u>44~54、56</u>)...
ト.<審査センターでの審査の概略>、4) 他のニューキノロン系抗菌薬との安全性の違いについて、下から 17 行目	...頭痛(本薬 <u>5.7%</u>頭痛(本薬 <u>1.8%</u> ...

審査報告(1)「ト.国外第 相臨床試験、4) QTc 延長に対する検討試験」の項に下記の表を追加する。

プラセボおよびモキシフロキサシン経口投与時の QT 間隔 (msec) *
(全 QT 解析対象例、n=17)

パラメータ	プラセボ投与	400mg 経口投与	800mg 経口投与
QT1000	378.6/23.7 (348.3, 418.6)	393.8/33.4 (338.8, 478.4)	395.6/28.0 (355.7, 457.5)
QT800	356.9/20.7 (325.5, 397.3)	370.5/24.2 (325.9, 424.8)	373.3/23.7 (334.9, 417.9)
QT700	341.7/19.2 (312.6, 380.3)	354.2/20.2 (316.5, 395.0)	357.1/21.6 (316.1, 396.8)
QT600	322.2/17.2 (297.0, 356.7)	333.4/16.6 (304.3, 363.0)	335.9/19.1 (296.2, 370.4)
QT500	297.0/13.9 (273.3, 324.2)	306.3/12.4 (288.7, 328.5)	307.8/16.0 (275.2, 336.4)
QT400	263.9/9.2 (245.7, 279.2)	270.0/10.1 (249.5, 291.5)	270.1/13.3 (241.3, 292.8)

(*) $QT=A-B*\exp(-C*RR)$ (A、B、C は回帰パラメータ)

算術平均値/算術標準偏差 (範囲)